

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

723

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean C. LEVADITI

Né le 15 septembre 1906, à PARIS

LA MALADIE

DE

NICOLAS-FAVRE EXPÉRIMENTALE

Président : M. P. CARNOT, Professeur

Edité par l'IMPRIMERIE TANCREDÉ

15, RUE DE VERNEUIL — PARIS (7°)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean C. LEVADITI

Né le 15 septembre 1906, à PARIS

LA MALADIE
DE
NICOLAS-FAVRE EXPÉRIMENTALE

Président : M. P. CARNOT, Professeur

Edité par l'IMPRIMERIE TANCÈRE
15, RUE DE VERNEUIL — PARIS (7^e)

LE DOYEN

ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale.....
 Pathologie médicale et générale.....
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive.....
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
 Pathologie expérimentale et comparée.....
 Hydrologie thérapeutique et climatologie.....

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance...
 Clinique des maladies des enfants.....
 Clinique des maladies mentales et des maladies
 de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux...
 Clinique des maladies infectieuses.....

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie...
 Clinique thérapeutique médicale.....
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale.....
 Clinique propédeutique
 Clinique de la tuberculose.....
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte..

Professeurs sans chaire.....

ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 DESGREZ.
 Robert DEBRÉ.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 CHEVASSU.
 ROUSSY.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-LAVASTINE.
 FIESSINGER.
 Maurice VILLARET.
 LOEPER.
 CARNOT.
 CLERC.
 Marcel LABBÉ.
 LEREBoullet.
 NOBECOURT.

H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 MARION.
 BRINDEAU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 SERGENT.
 BEZANÇON.
 MATHIEU.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDARD D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBE (Henri)	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.



IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

ABRAMI	}	Clinique médicale.
ALAJOUANINE		
AUBERTIN		
BRULE		
CHABROL		
CHIRAY		
DONZELOT		
DUVOIR		
LIAN	}	Clinique chirurgicale.
PASTEUR-VALLERY-RADOT		
SEZARY		
BASSET		
BROCC		
CADENAT		
GATELLIER		
HEITZ-BOYER		
MOURE	}	Clinique obstétricale.
QUENU		
SCHWARTZ		
VELTER		
ECALLE		
GUENIOT		
LE LORIER		
LEVY-SOLAL		
METZGER		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.
RUPPE	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A JANINE LEVADITI

A MON PÈRE
MON MEILLEUR MAITRE

A MA MÈRE

A MA SOEUR

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

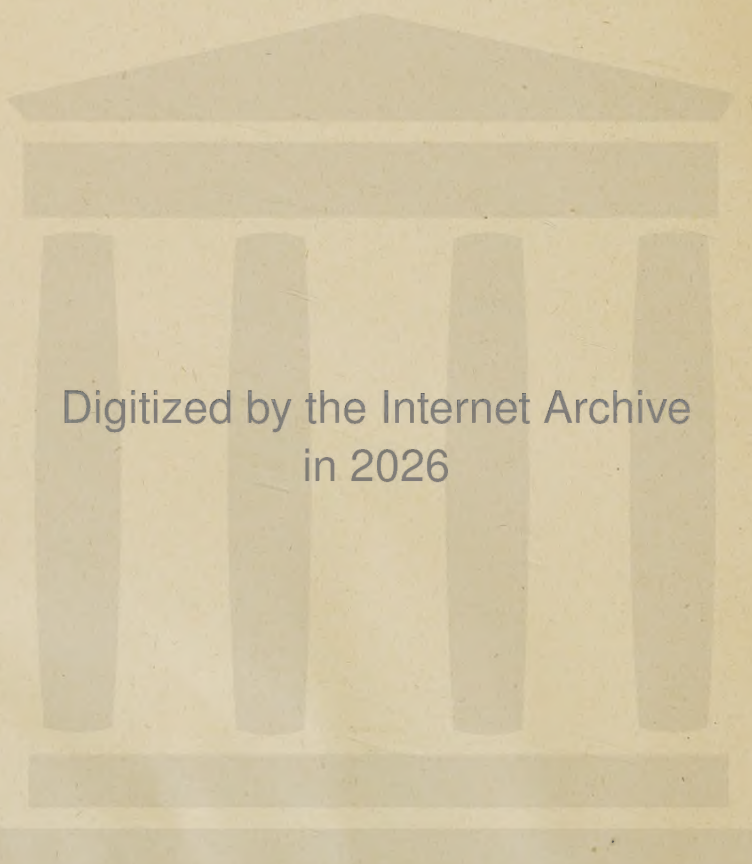
Le Professeur ISTRATI

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND'MÈRE

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THÈSE

Le Professeur PAUL CARNOT

En témoignage de notre très respectueuse admiration et de notre profonde gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546326_0042

Au Docteur LOUIS MARTIN

DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR

*En signe de notre respectueuse
affection et de notre très grande
reconnaissance pour la sollicitude
et la bienveillance qu'il nous a
toujours témoignées en son nom
et en celui de l'Institut Pasteur.*

Au Docteur G. RAMON

SOUS-DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR

*En témoignage de notre sincère
reconnaissance et de notre profonde
admiration.*

Au Docteur MILIAN

PRÉSIDENT DE LA LIGUE FRANÇAISE
CONTRE LE PÉRIL VÉNÉRIEN

Au Docteur SICARD DE PLAULOLES

DIRECTEUR DE L'INSTITUT ALFRED-FOURNIER

Au Professeur GOUGEROT

Au Docteur CAVAILLON

*En témoignage de notre vive
gratitude pour l'intérêt qu'ils ont
porté à ce travail.*

Aux Docteurs E. RIST, M. KANONY, J. DELARUE

R. MARTIN

*Avec toute la reconnaissance que
nous leur gardons.*

A NOS MAITRES DANS LES HÔPITAUX

Aux Professeurs F. WIDAL (*in memoriam*)

A. GOSSET, P. ACHARD

Aux Docteurs JEAN HALLE, A. BAUMGARTNER

LOUIS FOURNIER (*in memoriam*), A. MONTHUS

Aux Professeurs agrégés M. BRULÉ et R. BOULIN

Aux Docteurs A. FAVORY et J. CAROLI

*En témoignage de reconnaissance
pour leur enseignement.*

A NOS MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

Au Professeur DUMAS

*Hommage respectueux de notre
affectueux attachement.*

Aux Professeurs BORREL, LEGROUX, MARCHOUX

MESNIL, SALIMBENI

Au Docteur SAENZ

*En témoignage de respectueuse
reconnaissance pour l'enseignement
qu'ils ont bien voulu nous pro-
diguer.*

Au Professeur DEBRÉ

Au Docteur DAVY

Au Docteur VARAY (*in memoriam*)

A MES CAMARADES DES SERVICES

Du Professeur LEVADITI

A L'INSTITUT PASTEUR

ET A L'INSTITUT ALFRED-FOURNIER

A MES AMIS

R. CHEVALLIER, R. DEGOS, G. HORNUS, A. ISRAEL

A. VAISMAN, A. VARAY

INTRODUCTION

Pour déceler le dernier venu des virus invisibles, agent pathogène de la maladie de Nicolas-Favre, deux difficultés d'ordre expérimental doivent être surmontées. Il est, en effet, actuellement impossible d'en distinguer la forme à l'aide du microscope, ni d'assurer la conservation et la multiplication de ses éléments virulents en dehors de la cellule vivante.

Pour pallier à ces lacunes, la biologie ne possède qu'une preuve, mais qui est suffisante, de l'existence des virus invisibles : les troubles qu'ils déterminent dans les organismes vivants, troubles qui peuvent être transmis indéfiniment d'un animal à l'autre, en gardant sensiblement les mêmes caractères.

Il a fallu, pour étudier ces troubles très divers, donner une importance croissante à l'utilisation des êtres vivants dans les laboratoires, en varier les espèces, remonter dans la phylogénie jusqu'à l'homme lui-même, multiplier les modes d'inoculation et reconnaître à chaque organe l'importance physiopathologique qui lui est propre, analyser enfin les altérations morphologiques des cellules, des organes, des humeurs et même des grands systèmes tissulaires, dont seule une origine embryonnaire commune explique la parenté.

Toutes ces recherches montrèrent que chacun des virus invisibles possède, vis-à-vis des organismes vivants, des propriétés qui lui appartiennent en propre. Fait capital, qui permet non seulement de les différencier et d'affirmer leur spécificité, mais aussi de les classer.

A l'opposé de ces expériences strictement biologiques qui se révèlent si fécondes, l'étude physique des ultravirus est déconcertante. La mesure de ces « êtres de raison », infiniment petits biologiques, étant impossible à l'aide du microscope, on lui a substitué la filtration sur terre poreuse. Ce n'est que très lentement, dans la longue série des travaux inaugurés par Pasteur et Roux sur la rage, et poursuivis par Loeffler, Roux et Borrel, Landsteiner et Levaditi, Charles Nicolle, que le caractère complexe et la valeur toute relative de la filtration sont apparus. Cette complexité la rend inutilisable pour suppléer à la défaillance du microscope.

Dans un but de simplification, il a fallu dissocier les éléments de la filtration, les réaliser à l'aide d'autres appareils qui ne mettent en jeu qu'un des facteurs dont la filtration est la synthèse. Telles sont la traversée des membranes en collodion, l'adsorption, l'adhésivité, l'électrophorèse, dont actuellement on précise les conditions de réalisation et la valeur des résultats. C'est par ce détour que, dans les laboratoires de bactériologie, la discipline des physiciens est devenue indispensable. Orientation nouvelle qui, si hésitante qu'elle soit encore, a permis d'obtenir, enfin, un avantage réel dans la mesure des infra-microbes.

L'étude du comportement du virus de la maladie de Nicolas-Favre à l'égard des êtres vivants n'est qu'une application de ces méthodes. Dans cet ouvrage, nous nous sommes limités volontairement aux recherches strictement biologiques, puisque les résultats de la bio-

physique sont en pleine voie de transformation. Il faudra peut-être attendre quelque temps avant de pouvoir effectuer la synthèse des faits nouveaux que cette discipline nous apporte.

Le but que nous nous sommes proposé est d'étendre avec clarté le domaine de nos connaissances sur ce sujet, sans jamais sacrifier la rigueur, ni verser dans l'abstraction, où tout paraît facile et cohérent. La réalité est complexe et la vérité exige des nuances.



CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

DE LA MALADIE DE NICOLAS-FAVRE

Quelles que soient les méthodes, clinique, morphologique ou biologique, que met en jeu la médecine, leur ensemble concorde aujourd'hui pour affirmer l'*individualité absolue de la maladie de Nicolas-Favre*.

Les premières ébauches d'observation débutent au milieu du XIX^e siècle, lorsque, à l'aide de la seule clinique, les chirurgiens français, les vénéréologues, puis les médecins de la marine et des colonies, ont entrevu confusément, en des descriptions fragmentaires, contradictoires et parfois erronées, quelques caractères spéciaux à certains bubons.

Nicolas et Favre sont les premiers à avoir utilisé, dans ce domaine que la clinique semblait avoir épuisé, l'histologie et la bactériologie, en attribuant une valeur exacte aux résultats qu'apportent ces techniques. Le faisceau de preuves qu'ils ont réuni a permis, non seulement d'isoler une nouvelle entité morbide, mais encore a suscité des recherches nouvelles qui confirment leur conception et élargissent le cadre de la lymphogranulomatose inguinale. En dernier lieu, l'étude biologique a abouti à la découverte de l'agent causal, ultra-virus spécifique doué de propriétés antigènes électives, dernier lien venu réu-

nir cette variété de bubons inguinaux et d'autres affections génito-rectales, en un ensemble qui constitue, à l'heure actuelle, *la maladie de Nicolas-Favre*.

*
**

Il est classique de rapporter aux chirurgiens la première observation clinique de ces bubons. Chassaignac, en 1859, et, plus tard, Velpeau, font une description macroscopique des lésions et croient constater une suppuration uniquement intra-ganglionnaire. Les travaux de Nélaton et d'Ilardy, beaucoup plus précis, étudient : le ramollissement partiel des ganglions, la persistance des fistules, le caractère contagieux de la maladie, dont la porte d'entrée est plusieurs fois notée. Nélaton attribue, enfin, cette adénite simple à foyers purulents intra-ganglionnaires, à un virus différent de celui de la tuberculose. Malgré ces arguments, établis à l'aide d'une stricte analyse clinique, Lejars, puis Marion et Gandy critiquent cette conception. Ils inaugurent les recherches anatomo-cliniques, et sur la constatation de cellules géantes, malgré le caractère toujours négatif de l'expérimentation, rapportent de tels bubons à la tuberculose. Il faut, pour voir réfuter cette erreur, attendre les publications de Tanton et Pigeon, qui, à juste titre, devant une expérimentation bactériologique constamment négative, ne peuvent admettre qu'il s'agisse là de manifestations dues au bacille de Koch.

Toutes les descriptions des vénéréologues, qu'elles soient de Jullien, Diday, Rollet, Ricord, Mauriac ou de Fournier, marquent un même embarras en face de bubons dont ils ne peuvent expliquer la nature. Il est vraisemblable que les adénites anormales : bubon sympathique, bubon d'emblée, bubon du coït, qui ne succé-

deraient à aucun chancre, qui sont toutes de caractère phlegmasique et de longue durée, ne sont rien d'autre que des cas de poradénite. La méthode expérimentale, encore simple, qu'ils ont utilisée, et dont ils furent parmi les premiers à comprendre l'importance, leur a révélé que ces bubons n'entrent pas dans le cadre des autres adénopathies vénériennes, puisqu'ils sont impossibles à réinoculer au porteur. Il leur a manqué, pour qu'ils puissent conclure, les arguments de l'histologie et de la bactériologie.

Ce sont les médecins maritimes et coloniaux qui, avant Nicolas et Favre, ont été le plus loin dans l'observation de la maladie. Auprès de leurs travaux, il faut placer la clinique de Trousseau, dont Phylactos a extrait ce passage :

« J'ai bien souvent observé une affection ganglion-
« naire chez de jeunes créoles, et plus particulièrement
« chez des créoles de l'île de la Réunion et de Maurice.
« Je ne saurais dire, Messieurs, si j'ai dû au hasard seu-
« lement de ne voir cette forme particulière de l'adénie
« que sur des jeunes gens nés dans les colonies dont je
« viens de parler, tandis que pas une fois je n'en ai vu
« chez les personnes nées dans les Antilles françaises ou
« anglaises.

« Dans l'adolescence, et plutôt chez les garçons que
« chez les filles, nous voyons les ganglions profonds et
« superficiels des aines se gonfler, tantôt d'un seul côté,
« tantôt des deux côtés à la fois. Cette maladie vient par
« paroxysmes, durant un, deux, trois mois, et séparés
« par des intervalles qui peuvent être de plusieurs mois.
« Puis vient un paroxysme plus violent que les autres,
« et quelques-uns des ganglions suppurent. Dans cer-
« tains cas, la suppuration s'étend à plusieurs ganglions
« et successivement à toute la masse ganglionnaire. Les

« malades sont condamnés alors à un long séjour au lit
« et à la chambre, et la suppuration n'est quelquefois
« tarie qu'après une année.

.....

« Dans le plus grand nombre des cas qu'il m'a été
« donné d'observer, la maladie s'est arrêtée vers l'âge
« de la virilité, sans que l'action de la médecine m'ait
« semblé fort utile. »

Les médecins de la marine et des colonies pressentent l'individualité de certaines adénopathies longtemps suppurantes observées sous les tropiques. Ils tentent, sans succès, de les attribuer à la peste, à la dysenterie, à la malaria, ou même à la fatigue ou aux pyogènes banaux.

Les premières observations sont de E. Blanc, Cantlee, Nagel et de Scheube, qui semble avoir créé le nom de *Bubon climatique*. Brault, à Alger, annonce, sans toutefois en apporter la démonstration, un rapprochement entre ces bubons, dits climatiques, et les adénites inguinales décrites par Nélaton. Après lui, Letulle et Nattan-Larrier, en 1910, font l'étude histologique de tels bubons prélevés sur un jeune Américain de Costa Rica. G. Rost émet l'hypothèse de la nature vénérienne de cette affection, par ses observations, effectuées sur les équipages des navires de guerre allemands, mais n'en apporte pas la démonstration absolue. Enfin, Mullet et Justi, mais un an après les premières publications de Nicolas et Favre, font une étude clinique et histologique complète du bubon climatique. Ils attribuent à ces adénites une origine génitale, affirment leur spécificité, leur absence de relation avec la tuberculose, la peste ou les autres maladies vénériennes, et ne reconnaissent pas aux pyogènes banaux le pouvoir de les reproduire.

En 1913, paraît le mémoire de Durand, Nicolas et Favre, qui, suivi de la thèse de Gaté, effectue la synthèse complète de ce triple courant d'observations et montre l'existence de cette nouvelle entité morbide. Dans leur étude par la clinique, l'histologie et la bactériologie, ils établissent que cette variété spéciale d'adénites inguinales est différente de toutes les affections déjà connues, qu'elle est de nature infectieuse, de caractère contagieux, reste secondaire à un chancre d'inoculation génital passager, qu'elle n'est pas due aux pyogènes banaux, et, enfin, qu'elle n'est pas de nature tuberculeuse. Ils substituent, grâce à une étude des lésions ganglionnaires, une définition anatomo-clinique : la *lymphogranulomatose inguinale subaiguë*, aux dénominations cliniques antérieures si imprécises. Ils ont même pu conclure leur premier mémoire dans les termes suivants :

« Au fur et à mesure que nous avons étudié davan-
« tage cette affection, sa spécificité s'est imposée à nous
« plus fortement. Cette spécificité est partout évidente,
« elle se manifeste par la physionomie clinique et par
« l'évolution si particulière de cette adénopathie, par son
« siège électif, par ses relations avec des lésions tégu-
« mentaires génitales encore insuffisamment connues,
« mais dont une de nos observations nous permet de
« soupçonner la contagiosité probable.

« Cette spécificité s'affirme par l'aspect caractéris-
« tique des ganglions atteints, et, plus encore, par les
« lésions histologiques d'un type si curieux et si inat-
« tendu.

« Il n'est pas jusqu'aux résultats négatifs des recher-
« ches bactériologiques qui ne soient un argument pour
« séparer le granulome des adénopathies communes.

« Tout nous permet de conclure à sa spécificité étiologique et pathogénique, que l'avenir, nous l'espérons, ne tardera pas à confirmer. »

Pylactos, en 1922, dans sa thèse inspirée par Favre, fait la synthèse définitive de la lymphogranulomatose et du bubon climatique. Il conclut en ces mots, qui résument la longue série des travaux de l'école lyonnaise :

« La lymphogranulomatose inguinale est une maladie génitale contractée par les rapports sexuels, c'est une affection vénérienne, nous dirions volontiers d'elle qu'elle est la quatrième maladie vénérienne. Tous les caractères de la lymphogranulomatose inguinale que nous avons énumérés, sont aussi ceux d'une affection dont la nature est restée longtemps inconnue : l'adénite climatique. »

De nombreux auteurs ont confirmé, après le long intervalle de la guerre, la conception de Nicolas et Favre. Ce sont Bory, qui adjoint au nom de la lymphogranulomatose inguinale celui d'*ulcère vénérien adénogène*, Dufour, puis, Ravaut et ses élèves Scheikevitch, Boulin et Rabeau, qui insistent sur le caractère généralisé de cette affection, et, à leur tour, proposent le nom de : « *Poradénolymphite suppurée bénigne* », inspiré par Fiesinger, définition anatomo-clinique la moins sujette à critique.

*
**

Malgré ces travaux, malgré l'absence de germes, le doute plane encore. Pendant longtemps, certains vénéréologues, des plus éminents, ne veulent pas reconnaître l'autonomie de cette affection, et voient en elle des formes anormales de bubons chancrelleux. En effet, pour entraîner la conviction, il eut été préférable de démon-

trer l'intervention d'un agent pathogène spécial, mais de ce point de vue, toutes les recherches sont encore négatives, ou discutables.

C'est par une voie détournée que la question s'éclaircit peu à peu. A partir de 1925, toute une série de travaux d'ordre biologique et expérimental finissent par entraîner la conviction des plus sceptiques (Ravaut, *loc. cit.*).

En une année (1925), Frei montre que l'injection intra-dermique de pus ganglionnaire chauffé, détermine une réaction cutanée d'une spécificité presque absolue, et précise les modalités de ce nouveau test biologique. Plus tard, aux variétés cliniques de ces bubons, il ajoute un syndrome dont l'étiologie paraissait très lointaine de celle de la lymphogranulomatose inguinale : les *formes génito-rectales*.

De très nombreuses recherches ont, depuis lors, confirmé et précisé les faits démontrés par Frei. Elles sont de Dind, Ramel, Hellerström, Gregorio, Jersild, Nicolas, Favre et Lebeuf, Bensande, Ravaut, Cachera, Maisler, etc.

*
**

La découverte du *virus invisible spécifique* fait suite aux nombreux essais ayant pour but de transmettre la maladie aux animaux de laboratoires. Parmi eux, les inoculations au *cobaye*, effectuées par Ravaut, Boulin et Rabeau, ont été suivies d'une réaction ganglionnaire indiscutable, mais passagère et impossible à transmettre en série. Comme Favre, Gay Prieto, de Bellard et tant d'autres, ils ont essayé la réceptivité du *singe*. Malheureusement, ils empruntaient la voie sous-cutanée, qui ne détermine chez cet animal que des troubles fugaces, insuffisants pour attirer l'attention. C'est le *choix de la*

voie intra-cérébrale qui constitue la grande originalité des expériences de Swen Hellerström et Erik Wassèn.

Partant de l'hypothèse que la lymphogranulomatose inguinale correspond à certaines Ectodermoses neurotropes, telles l'herpès et la vaccine, dont C. Levaditi et Nicolau ont cultivé le germe *in vivo*, en l'introduisant dans le système nerveux, ils ont, dès la fin de l'année 1929, inoculé avec succès aux singes (*Macacus rhesus* et *cynomolgus*), par voie intra-cérébrale, des émulsions de ganglions extirpés chez des sujets atteints de lymphogranulomatose inguinale.

Voici, sommairement, la description qu'Hellerström et Wassèn donnent de l'évolution clinique et de l'anatomie pathologique de la maladie expérimentale (C. Levaditi, *loc. cit.*) :

α Après une incubation de six à douze jours, les singes sont atteints de somnolence, d'asthénie, de troubles de l'équilibre, et, dans certains cas, de raideur, de convulsions. La mort survient après six, quatorze ou vingt-sept jours, mais quelques sujets survivent. Les altérations ont pour siège les méninges et la corticalité cérébrale, qui sont infiltrées de cellules endothéliales et d'éléments plasmatiques. Ça et là, on observe des manchons périvasculaires et une accumulation de leucocytes polynucléaires caryolysés. La maladie peut être transmise par des passages intra-cérébraux. Si elle est inoculée dans le prépuce, on observe une adénite des ganglions satellites. Enfin, l'identité des lésions constatées chez le singe et chez l'homme, et le fait que l'antigène préparé avec les centres nerveux, le liquide céphalo-rachidien et les ganglions des simiens infectés, fournit une réaction de Frei positive, chez l'homme atteint de lymphogranulomatose, prouvent bien qu'il s'agit d'une infection provoquée par le virus spécifique de la maladie de Nicolas-

Favre. Ni l'examen direct, ni les cultures ne révèlent des germes visibles dans le névraxe des singes. » En dernier lieu, les auteurs constatent l'absence de tous rapports entre la maladie provoquée expérimentalement et les *encéphalites herpétiques* (C. Levaditi et Lépine), ou *neuro-vaccinales* (C. Levaditi et Nicolau).

Immédiatement, l'importance considérable de ce fait est apparu. A l'Institut Pasteur, C. Levaditi et P. Ravaut, en collaboration avec P. Lépine et Mlle R. Schoen, ont vérifié ces expériences et confirmé les premiers faits établis par Hellerström et Wassén. Ensuite, c'est parallèlement en Suède et à Paris que l'étude expérimentale de ce nouvel ultra-virus s'est poursuivie, souvent dans des directions différentes, mais donnant toujours des résultats concordants.

L'isolement de nouvelles souches de virus, la filtration, l'ultra-filtration, l'action des divers agents physiques et chimiques, la réceptivité des espèces simiennes, du cobaye et de la souris, l'étude des divers modes d'introduction du virus, les essais, d'abord négatifs, plus tard suivis de succès, effectués sur le lapin, la recherche de la virulence pour l'homme..., bref, toutes les méthodes qui peuvent être utilisées pour l'étude des ultra-virus, ont été mises en œuvre.

Les autres pays, à leur tour, se sont intéressés à ces recherches. En Allemagne, W. Koch, Kurt Meyer, Rosenfeld, Lohe ; en Angleterre, Findlay, qui pousse encore plus loin l'identification du bubon climatique et de la maladie de Nicolas-Favre ; en Amérique, Grace et Suskind, von Ham et Lichtenstein ; en Grèce, Caminopetros et Phylactos ; les auteurs japonais enfin, ont contribué à l'étude de ce nouvel ultra-virus. Leurs publications, dont il est impossible de donner ici les détails, seront exposées au cours de ce travail.

*
**

Le retentissement des découvertes de Frei et d'Hellerström et Wassén sur la conception de la maladie de Nicolas-Favre devait être extrêmement important. Non seulement elles renforcent l'autonomie de ce syndrome, que nul n'oserait plus discuter, mais elles permettent un diagnostic plus aisé, et facilitent le dépistage d'un plus grand nombre de cas de cette maladie, qui sévit dans toutes les parties du monde et sous toutes les latitudes.

Elles ont rendu possible : la fabrication d'un antigène d'origine simienne, facile à obtenir et à contrôler, la constatation de principes virulicides dans le sérum des sujets atteints de la maladie, l'étude de la valeur diagnostique et thérapeutique des injections intra-veineuses d'antigène, et surtout l'explication étiologique des rétrécissements du rectum et des états éléphantiasiques du périnée.

Jersild, en 1920, rapproche les *esthiomènes vulvaires* des rectites proliférantes de Delbet et Mouchet, et leur attribue pour origine commune la sclérose des ganglions de Gérotz. C'est Frei, puis Jersild et, en France, Bensaude et Lambling, Nicolas et Favre, Ravaut, Sénèque et Cachera qui prouvent, à l'aide de l'intradermo-réaction, la parenté de ces syndromes avec la lymphogranulomatose inguinale. La démonstration absolue de cette même nature a été apportée par C. Levaditi, en collaboration avec Ravaut, Lambling et Cachera, Laederich, Mamou et Bauchesne, Mocquot et Reinié, etc., du jour où il constate la présence du virus dans de telles lésions.

Nous n'entrerons pas dans la discussion des autres étiologies possibles des divers syndromes génito-rectaux. Cette appréciation a été faite au 43^e Congrès de Chirurgie.

gie, en 1934, où le rapport de Gatellier et F. Weiss discute tous les éléments de ce problème.

Au cours de leur travail, ces deux auteurs ont proposé de substituer aux autres dénominations cliniques celle de : *Poradéno - lymphite inguino-ilio-périnéale*. Certes, elle constitue un progrès, mais ne cadre pas avec le caractère généralisé de l'infection, ni avec ses localisations aberrantes. Le principal lien n'est plus, en effet, ni la clinique, car les formes en sont par trop dissimilables, ni l'histologie, attendu que les aspects sont communs à d'autres réticulo-endothélioses ou histiocytoses, termes généraux groupant des maladies différentes. De nature biologique, ce lien est constitué par un ultravirus spécifique doué de propriétés antigènes.

Ce fait à lui seul ne permet pas une définition nouvelle, puisque C. Levaditi et ses collaborateurs durent recourir au nom de *virus lymphogranulomateux*, simple rappel d'une définition dont la critique a fait justice.

Il est donc logique, pour dénommer cette maladie, de suivre le conseil de Darier, de Pautrier, de Castaigne, et de s'incliner devant l'usage qui, dans la majorité des publications, tant à l'étranger qu'en France, réunit ces différents syndromes sous le nom de MALADIE DE NICOLAS-FAVRE.

CHAPITRE II

PROVENANCE DES DIVERSES SOUCHES DE VIRUS LYMPHOGRANULOMATEUX

Les différentes souches du virus de la maladie de Nicolas-Favre ont pu être isolées dans l'organisme humain à partir de quatre types de lésions :

1° *Les ganglions suppurés non fistulisés ;*

2° *Les rectites proliférantes et sténosantes ;*

3° *Les esthiomènes vulvaires ;*

4° *Les chancres d'inoculation génitaux, auxquels il est nécessaire d'adjoindre une souche de virus obtenue de la muqueuse vaginale d'une malade porteuse d'adénopathie.*

La découverte de ce même germe dans tant d'affections dissemblables, a établi l'unité biologique d'une infection nouvelle. C'est dire avec quelle rigueur on a utilisé tous les arguments expérimentaux, pour révéler la spécificité de cet ultra-virus et démontrer que ses multiples souches, quelle qu'en soit l'origine, sont d'une similitude absolue.

*
* *

1° SOUCHES GANGLIONNAIRES

Elles sont obtenues par inoculation de pus d'un ganglion suppuré non fistulisé aux différents animaux réceptifs. L'espèce simienne, la première utilisée, s'est révélé.

lée, depuis, la plus favorable à la pullulation du virus. Ultérieurement, des essais effectués sur la souris, le cobaye, le lapin, ont démontré la sensibilité de ces animaux.

**a) Souches isolées par inoculation intracérébrale
au singe**

Elles sont actuellement très nombreuses et il est devenu aisé d'en obtenir de nouvelles. Les premières connues, celles qu'Hellerström et Wassén ont isolées de ganglions inguinaux suppurés, leur ont servi pour montrer la nature de l'agent pathogène de la maladie de Nicolas-Favre. D'autres, dues aux expériences de C. Levaditi, P. Ravaut, P. Lépine et Mlle R. Schoen, leur ont permis de confirmer et compléter les premières constatations d'Hellerström et Wassén. Enfin, Findlay, F. Koch, E. Wassén, etc., ont isolé, à leur tour, de nombreuses souches qui possèdent toutes des caractères expérimentaux semblables.

Les premières observations de C. Levaditi et ses collaborateurs sont au nombre de sept. Ces souches ayant servi à la totalité de nos expériences, il nous a paru nécessaire de décrire en détail leur origine. La plupart d'entre elles proviennent de malades hospitalisés dans le service de P. Ravaut à l'hôpital Saint-Louis, quelques-unes ont été fournies par le Dr Marcel Pinard, médecin-chef à l'hôpital Cochin. Voici les observations de ces malades :

OBSERVATION I. — Kam... Cette observation a fait l'objet d'une communication de P. Ravaut, Rabeau et Didier-Hesse à la *Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*. Il s'agit d'une jeune femme de 20 ans, qui entre à l'hôpital pour un bubon datant d'une quinzaine de jours. Elle a contracté, il y a dix-huit mois, une syphilis qu'elle n'a pas laissé soigner. Elle affirme ne s'être aperçue d'aucune ulcération génitale. A son entrée dans le service, l'examen le

plus minutieux ne permet de constater rien d'anormal au niveau de la vulve, du vagin ou de l'anus.

Le bubon est situé dans l'aîne droite, un peu plus bas qu'une cicatrice inguinale infundibulaire, qui daterait de l'enfance et qui ressemble aux cicatrices que laissent les tuberculeuses ganglionnaires suppurées. Il existe un ganglion dans l'aîne gauche, gros comme une noix.

L'examen microscopique de la flore vulvaire montre des germes variés, parmi lesquels il est possible de distinguer le bacille de Ducrey. Le produit de grattage de la vulve est dilué dans de l'eau stérile et injecté en intra-épidermo-inoculation dans le bras droit. Une cuti-inoculation, selon le procédé classique, est pratiquée avec la même dilution (14 octobre).

Dès le lendemain, l'intra-épidermo-inoculation avait déterminé la formation d'une papule surmontée d'une pustulette. Le jour suivant, une pustule s'est développée, et l'examen microscopique y montre une grande abondance de bacilles de Ducrey. Le 17 octobre, soit trois jours après, la pustule, qui a creusé un peu, contient toujours du bacille de Ducrey, ainsi que des germes d'infection secondaire.

Le 18, malgré l'absence de toute thérapeutique locale ou générale, on ne constate plus la présence du bacille de Ducrey. De plus, la pustule est en voie de cicatrisation. Ce processus de réparation spontanée fut extrêmement rapide. Dès le 21, le point d'inoculation est parfaitement souple, non infiltré, et le 22 on peut considérer la cicatrisation comme pratiquement terminée.

Le 23 octobre, le bubon fut incisé sous anesthésie. Sa paroi fut grattée à la curette et le produit recueilli fut broyé et injecté en intra-épidermo-inoculation en deux endroits. On obtint ainsi deux papules, disparues en six jours. Aucun autre procédé ne permit de mettre en évidence le bacille de Ducrey dans ce bubon.

Le 28 octobre, un nouveau grattage de la région vulvaire, d'aspect toujours normal, fut pratiqué et le produit injecté de la même façon. Cette fois le résultat fut totalement négatif : simple papule durant quarante-huit heures, bien qu'à l'examen direct la flore microbienne se fût montrée très abondante.

Il s'agit d'une adénopathie inguinale, ressemblant cliniquement à celle de la maladie de Nicolas-Favre, *avec présence du bacille de Ducrey dans la sécrétion vaginale de la malade (porteuse de germes)*.

Un ganglion inguinal est excisé le 23 octobre 1930 ; il sert à préparer une émulsion homogène, qui est inoculée, par voie intracérébrale, au *Macacus cynomolgus* 258. Le 29 octobre, soit le sixième jour, l'animal présente une parésie de la patte gauche postérieure et une incoordination des mouvements. Paralyse généralisée à la fin de la journée. Le 30 octobre, le singe est dans le même état. Il succombe le lendemain.

NÉCROPSIE. — Cerveau et moelle très congestionnés, cultures du cerveau et du sang du cœur : stériles.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — Altérations intenses des *méninges du cortex et des septums*. Au centre, nombreux polynucléaires en partie caryolysés ; à la périphérie, des monocytes à noyaux ronds ou ovales et des cellules granulo-adipeuses. Certains vaisseaux de la corticalité sont entourés de manchons monocytaires. Ça et là, des plasmacytes. En général, œdème intense de la pie-mère et réseau de fibrine. Ces altérations se retrouvent au niveau de la protubérance et de la moelle épinière. Celle-ci offre une méningite à polynucléaires et à monocytes, et des lésions de névrite radiculaire.

La souche Kamm..., la plus virulente, qui a permis de réaliser la plupart des expériences décrites dans ce travail, provient de ce cas. Cette souche s'est prêtée à des passages réguliers, dépassant actuellement plus de 100. C'est elle qui sert à la préparation de l'antigène de Frei d'origine simienne délivré par l'Institut Pasteur.

OBSERVATION II. — Grim..., 30 ans. A présenté il y a trois mois, dans l'aîne gauche, un ganglion un peu gros, non douloureux, qui a duré quinze jours et a disparu sans traitement. Il y a un an, petite écorchure de la verge, ayant persisté huit jours, sans adénopathie ; elle a guéri spontanément, en laissant une cicatrice légère. Il y a un mois et demi, vers le 1^{er} septembre, le malade a constaté l'apparition dans l'aîne gauche, d'un ganglion qui a grossi assez vite. Le dernier rapport date de fin juillet, et aucune ulcération n'a été notée par la suite.

Le 18 octobre 1930, à l'entrée, on constate dans l'aîne gauche l'existence d'un ganglion du volume d'un œuf de poule ; petits ganglions dans l'aîne opposée ; pas de chancre ni de cicatrice de chancrelle. La ponction du ganglion donne issue non à du pus, mais à du tissu ganglionnaire ramolli,

mêlé de sang. La cuti-inoculation du produit de la ponction du malade lui-même reste négative. L'intradermo-inoculation détermine, au bout de trois mois, la formation d'un nodule inflammatoire sécrétant une sérosité louche, dans laquelle on trouve des polynucléaires et des mononucléaires en abondance mais pas de microbes, et notamment pas de bacilles de Ducrey.

Le 21 octobre, on pratique une réaction au Dmelcos, qui reste négative. Le 23 octobre, sous anesthésie, on incise le bubon et on pratique l'ablation du ganglion. Un fragment de ce ganglion est broyé et réinoculé au bras du malade, par voie intra-dermique. L'inoculation donne naissance, par la suite, à une lésion papuleuse à centre déterminé, dans laquelle on ne retrouve pas de bacilles de Ducrey. Le reste du ganglion extirpé sert à préparer une émulsion, qui est inoculée, par voie transcranienne, au *Macacus cynomolgus* n° 235. Le 29 octobre, soit le sixième jour, l'animal est agité, tremble, s'agrippe, en se raidissant, au grillage de sa cage. Une véritable crise épileptiforme se déclare ; elle s'accompagne de salivation. Le lendemain, l'état est le même, puis tout semble rentrer dans l'ordre, sauf la persistance de quelques tremblements des membres. Le singe est sacrifié le soixante-septième jour. Cultures du cerveau et du sang du cœur : *négatives*.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. ECORCE ANTÉRIEURE. — Légère méningite corticale. Cette méningite, constituée par des mononucléaires et des lymphocytes, se retrouve au niveau de l'écorce postérieure et des noyaux centraux. La corne d'Ammon montre des altérations intéressantes surtout les plexus choroïdes du ventricule latéral, où l'on décèle des formations lymphoïdes périvasculaires et une desquamation des cellules épendymaires. Moelle épinière : méningite à lymphocytes et à cellules plasmiques, périnévrine radiculaire. Rares hémorragies autour des neurones de la substance grise.

Des fragments d'écorce cérébrale sont placés dans la glycérine et maintenus pendant vingt-quatre heures à la glacière. Ils sont repris et servent à préparer une émulsion homogène, qui est inoculée, par voie intra-cérébrale, au *Macacus cynomolgus* n° 258. L'animal ne paraît pas malade. Il est sacrifié le vingt-quatrième jour.

Son cerveau sert à inoculer, de la même manière, le *Macacus cynomolgus* n° 228, lequel survit indéfiniment.

L'examen du névraxe du *Cynomolgus* n° 258 ne montre aucune lésion.

La souche isolée chez le malade Grim... s'est donc

révélee infiniment moins virulente que la souche Kamm... Elle n'a reproduit la maladie que lors de la primo-inoculation au singe, et ne s'est pas prêtée, par la suite, à des passages réguliers.

OBSERVATION III. — Clauz... Entre à l'hôpital le 25 novembre 1930. Bubon *sans porte d'entrée*, unilatéral gauche, d'aspect fibreux et multiganglionnaire, à type de maladie de Nicolas-Favre. *Réactions biologiques* :

L'examen bactériologique du pus du bubon a montré de nombreux diplocoques, mais pas de Ducrey.

Repiquage intra-dermique au bras, du pus du bubon (à deux reprises : 12 février et 16 mai 1931) : ulcération nette, creuse, suppurante. Dans ce pus, diplocoques nombreux, pas de Ducrey.

Inoculation intra-dermique au cobaye. — Ulcération creuse semblable, dont le pus repiqué au bras du malade, a reproduit une deuxième ulcération analogue aux précédentes.

Evolution traînante, suppuration prolongée, guérison définitive en juin 1931.

Un ganglion inguinal est excisé le 26 novembre 1930. Il sert à préparer une émulsion qui est inoculée, par voie intracérébrale et intra-ganglionnaire (ganglion de l'aîne) au :

Macacus cynomolgus n° 255. — Le 21 décembre, l'animal est maigre, se meut difficilement. Il montre une paralysie flasque de presque tous les muscles. *Mort* le 22 décembre, soit le *vingt-sixième jour*. Cerveau légèrement congestionné, cultures du cerveau et du sang du cœur : *négatives*.

Examen microscopique. — *Ecorce antérieure* : — Ménin-gite corticale en foyer, méningite monocytaire des septums, manchons périvasculaires. *Ecorce postérieure* : méningite des septums, constituée par des lymphocytes, des cellules plasmatiques et de gros mononucléaires à protoplasme vacuolisé. Formation de petits lymphomes, autour des vaisseaux et dans leurs parois. Lésions analogues dans les *noyaux centraux*, la corne d'Ammon, et surtout au niveau de la moelle épinière.

Le cerveau du *Cynomolgus* n° 255 sert à préparer une émulsion, qui est inoculée, par voie intra-cérébrale, au :

Macacus cynomolgus n° 246. — L'animal, en apparence bien portant, est sacrifié le trente-sixième jour. Cultures du cerveau et du sang du cœur : *stériles*.

Examen microscopique. — Altérations intenses et caractéristiques de tout le névraxe.

Le cerveau du *Macacus cynomolgus* n° 246 sert à pratiquer un passage sur le *Macacus cynomolgus* n° 274. L'animal, qui ne présente aucun trouble morbide apparent, est sacrifié le quarante-quatrième jour.

Examen histologique. — *Ecorce postérieure.* — Légère réaction méningée et petits lymphomes périvasculaires. Ebauches de manchons autour des vaisseaux. Même altération dans les *noyaux centraux* et dans la *corne d'Ammon*. Aucune altération au niveau de la moelle épinière.

Ainsi, le virus isolé chez le malade Clauz... s'est révélé d'une activité pathogène plus accusée que celle de la souche précédente, attendu que deux passages consécutifs ont pu être effectués avec succès. Néanmoins, sa virulence est loin d'égaler celle de la souche Kamm...

OBSERVATION IV (1). — Roust... Ce malade, âgé de 24 ans, entre dans le service le 20 novembre 1930, pour une ulcération minime de la verge, datant de un mois, et une adénopathie bilatérale apparue il y a quinze jours. Les derniers rapports datent de un mois et demi.

L'examen montre dans l'aîne droite, une tuméfaction du volume d'un œuf de poule, la peau qui la recouvre est rouge et chaude ; on sent plusieurs zones de ramollissement. Du côté gauche, adénopathie de la taille d'un marron, légèrement douloureuse. A la base du frein, il existe une ulcération absolument minime.

L'ultra-microscope ne montre pas de spirochètes, la réaction de Wassermann est négative. Tous les examens, faits à plusieurs reprises, dans le but d'identifier la nature du bubon, ont été négatifs.

Le 26 novembre, on fait une ablation au bistouri du ganglion gauche ; le ganglion droit est électro-coagulé.

Le 3 décembre : chute de l'escarre. Le malade reçoit une première injection de Dmelcos (6 en tout). L'examen direct de la sérosité secrétée par la plaie d'électro-coagulation montre des bacilles à centre clair, ressemblant au B. de Ducrey.

Le 15 décembre : l'état des deux plaies n'est pas semblable.

(1) Cette observation et la précédente ont été publiées dans la thèse de Mme Marie Laporte-Du Bouchet. Contribution à l'étude du traitement des bubons inguinaux suppurés par l'électro-coagulation, Paris, 1931.

La plaie d'électro-coagulation est plus grande et plus large, mais les bords sont à peine surélevés, le fond est plat, lisse, rouge, et la plaie se comble rapidement. Du côté gauche, la plaie d'incision est de dimensions beaucoup plus réduites, mais forme un véritable puits.

Le 17 janvier, le malade sort complètement guéri. La cicatrice du côté coagulé est souple, linéaire, légèrement rosée. Il n'y a aucune rétraction. Par contre, du côté incisé, la cicatrice forme un léger bourrelet, avec induration au niveau de ses lèvres et à la périphérie.

Un ganglion inguinal, excisé le 26 novembre 1930, sert à préparer une émulsion qui est inoculée, par voie intra-cérébrale, au :

Macacus cynomolgus n° 254. — Le 28 décembre, l'animal paraît malade, a maigri, mais ne présente pas de paralysie. Le 31 du même mois, il se déplace avec difficulté. Mort le 2 janvier 1931, soit trente-sept jours après l'inoculation. Cultures du cerveau et du sang du cœur : stériles.

Examen histologique. — Altérations très intenses et caractéristiques de l'ensemble du système nerveux.

L'encéphale du singe est inoculé, par voie transcranienne, au *Macacus cynomolgus* n° 259. L'animal, en apparence bien portant, est sacrifié le trente et unième jour. Cultures du cerveau et du sang du cœur : stériles.

Examen histologique. — Altérations méningées de la corticalité et des septums, à disposition périvasculaire, riches en gros mononucléaires et en lymphocytes. Ces lésions se retrouvent dans les noyaux centraux, la corne d'Ammon, la protuberance et la moelle épinière.

Des fragments de névraxe de ce singe sont inoculés, sous forme d'émulsion, dans le cerveau du :

Macacus cynomolgus n° 224. — L'animal, en apparence bien portant, est sacrifié le soixante-dixième jour. Le liquide céphalo-rachidien, limpide, contient 82 éléments (lymphocytes) par millimètre cube. A la nécropsie, on constate que la dure-mère est adhérente au point d'inoculation et à la base de l'encéphale. Cultures du cerveau et du sang du cœur : stériles.

Examen microscopique. — *Ecorce antérieure.* — Légère méningite monocytaire des septums et rares manchons périvasculaires à lymphocytes. *Ecorce postérieure* : mêmes altérations, moins accentuées.

Avec l'encéphale de ce singe, on effectue un passage sur le

Cynocephalus babuin n° 271. L'animal est sacrifié le trente-septième jour.

Examen histologique. — Aucune lésion du névraxe.

La souche Roust... s'est révélée d'une activité pathogène de moyenne intensité. En effet, elle a permis d'effectuer trois passages consécutifs, mais ces passages se sont arrêtés spontanément à la quatrième inoculation.

OBSERVATION V (Service de M. Marcel Pinard). — Koust...

Le malade entre le 7 janvier 1931 pour une double tumeur inguinale. De chaque côté, grosse masse formée par plusieurs ganglions tuméfiés, soudés par la périadénite, douloureuse spontanément et à la mobilisation. Rapidement, les adénites prennent un caractère de suppuration collectée, avec augmentation des douleurs, rougeur de la peau, chaleur locale et fluctuation.

Prélèvement du pus pour inoculation, puis large incision et curettage. Absence de bacille de Ducrey dans les frottis faits avec ce pus.

Aucune porte d'entrée n'est retrouvée à ce bubon : pas de chancre mou ; intra-dermoréaction au Dmelcos négative.

Le malade dit avoir eu un chancre syphilitique il y a un an, pour lequel il est maintenant en traitement. Réaction de Hecht négative.

Après l'intervention, chancrellisation secondaire du bubon incisé. Alternatives de rétention et de suppuration, gros paquet de ganglions agglomérés dans l'aîne de chaque côté, parmi lesquels tantôt l'un, tant l'autre, nécessite l'incision.

Une série de 6 injections de Dmelcos est pratiquée, ne paraissant pas avoir influencé l'évolution.

L'amélioration se manifeste aux environs du 15 février, six semaines après le début. Le malade reçoit alors 2 injections intra-veineuses d'émétique, le 20 et le 22 février. Il sort le 23 février guéri, mais porteur de multiples cicatrices dans les aines. Avant sa sortie, une seconde intra-dermoréaction au Dmelcos avait été pratiquée ; elle est restée négative.

Du pus ganglionnaire sert à inoculer, le 9 janvier 1931, par voie intra-cérébrale, le :

Macacus cynomolgus n° 265. — L'animal n'a jamais présenté de troubles morbides. Il est sacrifié le trente-quatrième jour. Cultures du cerveau et du sang du cœur : stériles.

Examen histologique. — Aucune altération au niveau de

l'écorce antérieure. Dans les méninges de *l'écorce postérieure* et dans les *noyaux centraux*, des petits lymphomes autour des vaisseaux des septums. Légère méningite basale monocytaire de la *corne d'Ammon*.

En somme, *altérations légères, dénotant une virulence très atténuée de la souche Koust...*

OBSERVATION VI. — Cette observation a fait l'objet d'une note présentée par C. Levaditi, en collaboration avec M. Pinard et P. Robert, à la séance de mars 1931 de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie. La voici, en résumé :

Petr... Le malade entre le 13 décembre pour un bubon siégeant dans l'aîne droite, et formant une grosse masse des dimensions d'un œuf de poule, composée d'un gros ganglion entouré de plusieurs autres plus petits, soudés par la périadénite, dure et douloureuse à la palpation comme aussi à la marche, mais peu douloureuse spontanément dans le décubitus.

Il a été précédé par l'apparition, quinze jours plus tôt, d'une ulcération siégeant à la face interne du prépuce du côté gauche, à mi-distance du frein et de la ligne médiane ; exulcération, très superficielle, souple, indolente et laissant sourdre un peu de sérosité.

La recherche du bacille de Ducrey y demeure négative ; une intra-dermoréaction au Dmelcos est également négative.

La recherche de la syphilis, pratiquée systématiquement, montre l'absence de tout signe de cette affection, sinon des fluctuations de la sérologie, comme on en voit après le Dmelcos et au cours de la maladie de Nicolas-Favre. Le malade avait, en effet, reçu, du 15 décembre au 4 janvier, des injections de Dmelcos, de même qu'une série de Sulfarsénol.

Le 10 janvier 1931, du matériel prélevé au niveau de l'adénite inguinale est inoculé par voie transcranienne au :

Macacus cynomolgus n° 266. — Le singe ne présente pas de troubles nerveux et est sacrifié le 18 février, soit le quarantième jour. Cultures du cerveau et du sang du cœur : stériles.

Examen histologique. — *Ecorce antérieure.* — Lésions intenses de méningite monocytaire du cortex et des septums, avec formation de lymphomes périvasculaires. Mêmes altérations, mais plus accusées, au niveau de *l'écorce postérieure*, de la *corne d'Ammon*, de la *prolubérance* et de la *moelle épinière* (manchons périvasculaires, foyers d'encéphalite).

Un passage est effectué sur le :

Macacus inuus n° 291 (virus conservé congelé pendant deux jours). L'animal est sacrifié le cinquante-quatrième jour. Aucune lésion microscopique, et, cependant, le liquide céphalo-rachidien contient 240 lymphocytes par millimètre cube.

Un second passage, en partant du névraxe du singe précédent, réalisé sur le *Cynocephalus babuin* n° 292, fournit un résultat négatif (animal sacrifié le trente-septième jour).

Il en résulte que la souche Petr... est peu pathogène pour le singe (un seul passage a pu être réalisé).

OBSERVATION VII (Service de M. Marcel Pinard, hôpital Cochin). — Coll... (Georges). Le malade entre le 24 avril, pour une adénite inguinale bilatérale qui a débuté par des phénomènes douloureux locaux au mois de février, d'abord à droite, puis à gauche deux jours plus tard. La tuméfaction reste stationnaire pendant environ six semaines, pendant lesquelles le malade consulte en ville, puis à l'hôpital Tenon, où trois prises de sang sont faites. La réaction de Wassermann est toujours négative, la première fois en février, la deuxième fois quinze jours plus tard, la troisième fois un mois après, et, enfin, une quatrième fois dans le service du Prof. Delbet, où le malade entre avant de passer dans notre service.

A son entrée, on constate l'existence de trois tuméfactions en voie d'abcédation : deux à droite, au-dessus et au-dessous de l'arcade crurale, une à gauche, où la tuméfaction est marquée. la peau rouge, chaude, peu douloureuse (à peine spontanément et un peu plus à la pression forte). En chacune de ces trois zones, la fluctuation indique la collection du pus.

Il n'existe aucune trace, ni aucune anamnétique de chancre.

Une incision peu étendue est pratiquée sur chacune de ces trois collections, le 25 avril. L'intradermo-réaction au Dmelcos reste négative. L'intradermo-réaction à l'antigène de ce même malade est positive.

Le malade reçoit une injection de glycérine quotidienne, dans chacune des trois plaies. Le 14 mai, les plaies ont bon aspect, les suites opératoires ont été excellentes. Il y a un suintement de sérosité discret du côté droit, où l'on sent mieux les différents paquets ganglionnaires. Mais aucun résultat favorable n'intervient. Au contraire, le bubon s'est ramolli ; rougeur et fluctuation montrent que le pus est collecté, et font intervenir. La plaie suppure pendant une dizaine de jours, au bout desquels la suppuration fait place à un écoulement de

sérosité, qui persiste encore une quinzaine de jours, après quoi la plaie se ferme complètement.

Le malade est suivi depuis ce temps et il conserve toujours une demi-douzaine de ganglions durs et indolents, roulant sous le doigt, dans l'aîne droite. De plus, il présente, au mois de février, une petite érosion sur le prépuce, au même endroit où siégeait précédemment le chancre primitif, lésion qui a un aspect comparable à celui d'une vésicule d'herpès ouverte. Cette lésion était encore présente à la date du 14 avril.

Le 17 mars, on lui fait une intradermo-réaction à l'antigène de Frei, et le 20 on constate une réaction, sous la forme d'une papule des dimensions d'une lentille, rouge et surélevée, très nette depuis le 18, et qui est interprétée comme une réaction positive.

Le 14 avril, il reçoit une injection de 2 cmc. de glycérine dans la masse ganglionnaire, et, huit jours plus tard, une seconde injection pratiquée de la même manière. Ces deux injections ont hâté la diminution de volume de l'adénopathie, qui était restée stationnaire depuis la sortie du malade de l'hôpital.

Le 28 avril, on inocule du pus ganglionnaire au *Macacus inuus* n° 287. Le 4 mai, soit le sixième jour, l'animal est malade, tremble, se meut à peine. Le 20 mai, on note une parésie, accompagnée d'amyotrophie du membre antérieur droit. Il conserve le même état jusqu'au 19 juin, date à laquelle il est sacrifié (cinquante-deux jours après l'inoculation). A la nécropsie, on constate une tuberculose pneumo-péritonéale. Cultures du cerveau et du sang : stériles.

Examen histologique. — Altérations caractéristiques, d'intensité moyenne.

Cette expérience démontre la présence du virus lymphogranulomateux dans le pus de l'adénite du malade Coll..., virus dont il a été impossible d'estimer l'activité pathogène, des passages n'ayant pas été pratiqués avec cette souche.

OBSERVATION VIII (Service de M. Pinard, hôpital Cochin). — Dag... entre à l'hôpital le 7 juin 1931. Apparition de deux bubons de l'aîne. Aucune porte d'entrée apparente, pas de plaie, pas de chancre, intradermo au Dmelcos négative, auto-inoculations négatives, intradermo à l'antigène de Frei positive, sérologie négative (Hecht et Kahn).

Pas d'antécédents pathologiques.

L'examen somatique ne révèle aucun signe d'autre affection.

Le malade est traité par des injections, *in situ*, de gly-cérine.

Le 22 juin, on inocule du pus et une émulsion de fongosités ganglionnaires, par voie intra-cérébrale, au :

Cynocephalus babuin n° 382. — L'animal ne présente aucun trouble morbide. Il est sacrifié le 25 juillet, soit trente-trois jours après l'inoculation. Cultures du cerveau et du sang du cœur : *négatives*.

Examen histologique. — Absence de toute lésion méningée ou névraxique.

Il en résulte que, dans ce cas, l'*inoculation au singe a fourni un résultat totalement négatif*.

*
**

Huit essais de transmission de la lymphogranulomatose inguinale au singe ont été réalisés par C. Levaditi, P. Ravaut et leurs collaborateurs ; ils ont fourni sept résultats positifs. *Le virus de la maladie de Nicolas et Favre est donc, pour ainsi dire, constamment présent dans les ganglions inguinaux, quels que soient les caractères et l'évolution cliniques de l'affection*. Toutefois, la virulence des diverses souches isolées est variable. A côté d'échantillons d'une activité pathogène très accusée, se prêtant à des passages en séries ininterrompues (virus *Kamm...* par exemple), il en existe d'autre dont la virulence est plus faible. Ceux-ci ne permettent qu'une ou deux inoculations successives, les passages s'arrêtant spontanément, sans que l'on puisse expliquer cet arrêt autrement que par l'atténuation du germe.

Les souches paraissant d'autant plus actives que les lésions d'où elles proviennent sont plus jeunes, P. Ravaut a conseillé de prélever le suc ganglionnaire de préférence à la phase de crudité, ou dans la zone périphérique des abcès.

Tous ces faits révèlent dans les lésions ganglionnaires de la maladie de Nicolas-Favre, un processus d'auto-stérilisation croissant avec le temps.

ESSAIS DE CONTRÔLE

Pour démontrer la spécificité du virus lymphogranulomateux, C. Levaditi, P. Ravaut, Marcel Pinard et leurs collaborateurs, ont pratiqué des inoculations de pus d'adénites chancrelleuses à diverses espèces simiennes, par la voie intra-cérébrale. Toutes leurs expériences, au nombre de neuf, ont fourni des résultats négatifs dans des conditions où les injections de suc ganglionnaire prélevé chez des sujets atteints de lymphogranulomatose inguinale auraient été couronnées de succès (Tableau I).

TABEAU I

Inoculations de pus d'adénites chancrelleuses

MALADE	SERVICE DE	INOCULATION AU SINGE	ANIMAL SACRIFIÉ LE	RÉSULTATS (Examen histologique du névraxe)
X.....	M. Pinard	Cynomolgus 243	20 ^e jour	Négatif
Y.	M. Ravaut	Macacus inuus 226	44 ^e jour	Négatif (passage négatif)
Dev.....	M. Ravaut	Cynomolgus 239	44 ^e jour	Négatif
Berth....	M. Pinard	Cynomolgus 264	40 ^e jour	»
Yali.	M. Pinard	Cynomolgus 272	59 ^e jour	»
Borth....	M. Ravaut	Macacus inuus 282	54 ^e jour	»
Loquat. .	M. Ravaut	Macacus inuus 278	61 ^e jour	»
Tray. ...	M. Ravaut	Cynocephalus babuin	38 ^e jour	»
Coll.	M. Pinard	Cynocephalus babuin	47 ^e jour	»

Ces constatations éliminent sans discussion possible les adénites chancrelleuses du cadre de la maladie de Nicolas-Favre.

**b) Souches obtenues par inoculation à la souris
au cobaye et au lapin**

a) Souris. — C. Levaditi, P. Ravaut, P. Lépine et Mlle R. Schoen, ayant démontré la réceptivité de la souris à l'égard du virus lymphogranulomateux, E. Wassén a pu isoler directement des souches de virus par inoculation intra-névrasique à la souris de suc ganglionnaire de provenance humaine. Ce chercheur a prouvé, de plus, que ces souches conservent leur virulence pour l'homme et le singe, malgré des passages réguliers de souris à souris.

Von Ham et Lichtenstein ont confirmé ces faits, en obtenant 7 souches sur 8 essais, pratiqués à partir de ganglions humains (contrôles clinique, biologique et histologique) et en les entretenant pendant onze passages.

b) Cobaye. — Sans parler des expériences de Ravaut, Boulin et Rabeau; il nous faut citer les souches isolées directement sur le cobaye par Kurt-Meyer, Rosenfeld et von Löhe.

c) Lapin. — La transmission du virus lymphogranulomateux à cet animal, que P. Chevallier, Lévy-Bruhl, Moricard et Alquier auraient réalisée, peut prêter à discussion, car une simple inoculation sous-cutanée aurait déterminé une méningo-encéphalite caractéristique. Les essais de Caminopetros et ceux de Phylactos paraissent beaucoup plus rigoureux. Ils révéleraient la longue persistance du virus dans l'organisme humain.

Cette réceptivité du lapin, bien que ne concordant pas totalement avec les résultats que nous ont donné nos expériences, doit être prise en considération. Elle est, d'ailleurs, l'objet d'un travail de vérification dans le service de C. Levaditi.

Conclusions

Le virus lymphogranulomateux existe dans le tissu lymphatique des malades atteints de l'affection de Nicolas et Favre. Son rôle étiologique et ses caractères spécifiques sont donc hors de doute.

Telles sont les expériences qui devaient révéler la nature de l'agent pathogène de la maladie de Nicolas et Favre.

*
**

2° SOUCHES ANO-RECTALES

Ces souches sont aujourd'hui au nombre de quatre, et ont pu être obtenues grâce à un artifice expérimental. Il fallait se débarrasser de toutes les souillures microbiennes banales qui constituent la flore bactérienne des rétrécissements du rectum, avant de faire l'inoculation intra-cérébrale au singe.

Pour surmonter cette difficulté, P. Ravaut, C. Levaditi, A. Lambling et R. Cachera se sont aidés de la légère réceptivité du cobaye à l'égard du virus, observée en 1927 par Ravaut, Boulin et Rabeau. Ils inoculent à un cobaye, sous la peau de l'aîne, un petit fragment de lésion rectale prélevé par biopsie. L'animal réagit par une petite suppuration locale, qui se tarit rapidement, puis par l'apparition de ganglions inguinaux bilatéraux qui peuvent atteindre la taille d'une noisette et vont persister vingt à vingt-cinq jours. Sans attendre cette date, au bout d'une quinzaine de jours environ, les ganglions sont prélevés. Leur stérilité étant contrôlée, ils sont broyés et leur émulsion injectée par voie intra-cérébrale à un simien.

Voici successivement les quatre observations :

OBSERVATION I (P. Ravaut, C. Levaditi, A. Lambling et R. Cachera). — Am..., âgé de 21 ans, livreur, entre le 9 octobre 1931 à l'hôpital Saint-Louis. C'est un homosexuel impénitent, qui a déjà eu, il y a un an, un chancre syphilitique de l'anus, plus récemment des érosions anales qui, considérées comme chancrelleuses, ont déjà été traitées par 5 injections intra-veineuses de Dmelcos. A son entrée, on constate deux érosions anales, planes, douloureuses, paraissant se continuer dans le canal anal ; elles sont entourées de deux petits condylomes, et s'accompagnent de ganglions inguinaux non suppurés. Nous y recherchons le bacille de Ducrey : par frottis-direct, présence de nombreux germes, dont quelques-uns, à centre clair, ont les caractères du Ducrey ; la cuti-inoculation est négative ; l'intradermo-inoculation donne, trois jours après, une lésion creuse, dans laquelle on constate des bacilles ayant l'aspect du Ducrey. L'intradermo-réaction au Dmelcos est négative, mais ce renseignement n'a pas de valeur, car le malade venait de recevoir 5 injections intraveineuses de Dmelcos.

En revanche, l'intradermo-réaction de Frei, pratiquée avec deux antigènes différents, est fortement positive avec les deux. Ces réactions, pratiquées ultérieurement à deux reprises, se sont montrées toujours positives, alors que celles faites avec le Dmelcos sont toujours restées négatives, pour les raisons que l'on a déjà invoquées.

On poursuit néanmoins le traitement antichancrelleux et, du 19 octobre au 2 novembre, il reçoit 6 nouvelles injections intraveineuses de Dmelcos ; elles n'ont aucune action sur les érosions anales, ni sur l'ano-rectite, mais déterminent une disparition complète des ganglions inguinaux.

Ce malade pouvait être considéré comme porteur d'une triple infection, syphilitique, chancrelleuse presque éteinte, et d'une ano-rectite en plein développement, dans laquelle nous recherchons le virus de la maladie de Nicolas-Favre.

Pour préciser et étudier l'état des lésions, on explore le 13 novembre 1931 son canal ano-rectal sous rachi-anesthésie. A peine est-il dilaté, que l'on constate l'existence d'ulcérations se prolongeant sur le canal, et correspondant aux érosions visibles extérieurement. L'une d'elles, la postérieure, est très développée et forme une sorte de tranchée, de gouttière creuse, ulcéreuse, saignante ; ses bords sont épaissis, et présentent de place en place des formations polypoides comparables à des épérons charnus faisant saillie dans le canal anal ; elle se

prolonge sur une longueur de 5 à 6 centimètres tout le long du canal anal et empiète légèrement sur le rectum.

Ces lésions une fois constatées, on pratique aussitôt :

1° Des frottis de cette ulcération : germes nombreux, sans bacilles de Ducrey ;

2° Une intradermo-inoculation du pus de l'ulcération, qui ne donne qu'une papule érosive riche en microbes, mais sans Ducrey ;

3° Une biopsie portant sur le bord de l'ulcération et comprenant l'un des éperons saillants que l'on voit en bordure.

Une partie de cette biopsie est réservée pour l'étude histologique, l'autre est aussitôt insérée sous la peau du ventre du cobaye 536 au flanc droit ; cette inoculation est le point de départ de tous les résultats obtenus dans la suite.

Le 23 novembre, dix jours après l'inoculation au cobaye, une partie du tissu s'élimine par un petit abcès qui se cicatrise les jours suivants, mais, du même côté et du côté opposé dans chacune des aines, on sent deux ganglions très nets, indurés sans suppuration.

Le 26 novembre, ces ganglions ont encore augmenté de volume, ceux du côté *droit* sont extirpés et servent à :

1° Inoculer un singe dans le cerveau ; les résultats suivants ont été obtenus :

Le 27 novembre, une culture de vingt-quatre heures et des examens ayant montré que ce ganglion ne présente pas de germes banaux d'infection secondaire, l'émulsion ganglionnaire est injectée, par voie intra-cérébrale, au *Macacus rhesus* 466.

Le 8 décembre 1931 : se tient accroupi, les jambes repliées, sans qu'il y ait de paralysie véritable.

Le 19 décembre 1931 : paralysie du membre postérieur gauche. Parésie des autres membres.

Le 20 décembre 1931 : mort vingt-trois jours après l'inoculation.

NÉCROPSIE. — Congestion cérébrale plus accusée à gauche. Moelle hémorragique. — Pas de lésions viscérales.

Culture. — Cerveau, sang : négatives.

Frottis cerveau. — Base (grand nombre de monocytes).

Examen histologique. — Ecorce antérieure : lésions intenses des méninges et des septums. Infiltration par des

lymphocytes et des gros mononucléaires, dont le protoplasma est vacuolaire ; rares polynucléaires qui ont phagocyté du pigment hématique. Hémorragies dans les méninges ; petits lymphomes périvasculaires. Manchons périvasculaires dans le tissu nerveux. Cellules ressemblant aux cellules de Sternberg. Absence de bactéries.

Ecorce postérieure : mêmes lésions.

Corne d'Ammon : lésions typiques.

Protubérance : méningite monocytaire ; légère encéphalite au voisinage du quatrième ventricule.

Altérations caractéristiques de la maladie de Nicolas-Favre expérimentale.

2° A préparer un antigène (536) qui, éprouvé chez trois malades atteints de maladie de Nicolas-Favre, donne, chez deux d'entre eux, un résultat légèrement positif et ne produit aucune réaction chez cinq témoins.

*
**

Ces diverses épreuves ont donc permis de constater :

1° Dans les lésions d'un malade atteint d'une anorectite ulcéreuse et végétante, la présence d'un virus déterminant, chez le cobaye, des adénopathies qui pendant au moins vingt-deux jours, ont conservé leur virulence ;

2° Ce virus, ayant subi un premier passage sur le cobaye, inoculé dans le cerveau du singe, y détermine des lésions comparables à celles qui suivent l'inoculation du pus de ganglions de malades atteints de la maladie de Nicolas-Favre ;

3° Ce virus contenu dans les ganglions du cobaye, a provoqué, chez des malades atteints de maladie de Nicolas-Favre, des réactions cutanées comparables à celles que donne l'antigène de Frei, et n'a déterminé aucune réaction chez les témoins.

Ces faits montrent, comme Ravaut l'avait déjà signalé

en 1924, que si le cobaye n'est pas l'animal de choix pour étudier le virus lymphogranulomateux, il peut être utilisé pour sélectionner ce virus parmi d'autres microbes d'infection secondaire, et permettre ensuite des inoculations intra-cérébrales au singe ;

4° On est donc en droit de conclure que le virus, mis ainsi doublement en évidence, est identique à celui qui produit la maladie de Nicolas-Favre ;

5° En ajoutant à ces preuves expérimentales le fait que ce malade a réagi très nettement, à trois reprises différentes, à l'intradermo-réaction de Frei, C. Levaditi et ses collaborateurs concluent que l'ano-rectite qu'il présentait était due au virus de la maladie de Nicolas-Favre.

OBSERVATION II. — Cette expérience a été réalisée par L. Laederich, C. Levaditi, H. Mamou et H. Beauchesne, qui ont révélé la présence du virus dans un « rétrécissement du rectum, dit inflammatoire, pur et sans lésions anales ni génitales associées ».

Mme R..., âgée de 29 ans, entre à l'hôpital Necker en décembre 1929, pour des troubles intestinaux ayant débuté six mois auparavant. Jusque-là, elle jouissait d'une excellente santé en accusant toutefois une légère constipation habituelle.

Une rectorragie abondante a marqué le début des accidents morbides ; en juin 1928, à la suite d'un effort de défécation, la malade émit par l'anus une grande quantité de sang pur et rutilant. Depuis cette époque, s'est installé un suintement rectal muco-sanguinolent, se produisant aussi bien au moment des défécations que dans leur intervalle. En outre, la malade a ressenti des douleurs abdominales survenant par crises, à type de coliques intestinales avec sensations de ténesme et de faux besoins. Souvent des crises de diarrhée durant quelques jours alternaient avec une constipation opiniâtre. Enfin, depuis quelques mois, les défécations sont devenues pénibles, les matières fécales se sont déformées, apparaissent aplaties et rubannées.

A l'examen, la région anale, périnéale et vulvaire montre

un aspect normal ; il n'existe ni œdème, ni fistule, ni induration. Le toucher rectal révèle un rétrécissement situé à 5 centimètres de l'anūs, admettant difficilement l'extrémité de l'index ; au-dessous du rétrécissement, la muqueuse est rugueuse. La rectoscopie, pratiquée par le Dr Max Lévy, montre une muqueuse très enflammée, granuleuse, couverte de pus abondant, jaunâtre et sanguinolent ; le rétrécissement, serré et inextensible, laisse difficilement passer le plus fin rectoscope. Le pus prélevé montre une flore microbienne très riche, mais pas de gonocoques, ni de bacilles de Ducrey.

L'examen de l'appareil génital ne montre aucune lésion ; l'utérus, en rétroversion, est bien mobilisable, et les culs-de-sac vaginaux sont souples ; pas de gonococcie. Aucune adéno-pathie inguinale.

L'examen général ne découvre rien de particulier ; notamment il n'existe aucun signe clinique, ni radiologique de tuberculose pulmonaire, ni aucune histoire de syphilis ; toutefois la malade a eu une fausse couche de 5 mois et une grossesse gémellaire. Un examen de sang se montre normal ; plusieurs réactions de Wassermann et de Hecht sont pratiquées et restent négatives même après réactivation. Néanmoins, un traitement arsého-bismuthique intensif est institué, qui ne produit d'ailleurs aucune amélioration de la lésion rectale.

La malade est traitée par des dilatations progressives et par des applications locales de diathermie. Son état s'améliore, le rétrécissement se laisse assez bien dilater, la suppuration rectale diminue, mais sans se tarir.

La malade quitte l'hôpital le 14 juillet 1931, et, contrairement aux conseils, cesse tout traitement pendant six mois. Elle rentre dans le service en janvier 1932, en assez médiocre état ; les défécations sont redevenues extrêmement difficiles, la constipation est opiniâtre et a entraîné un état dyspeptique avec amaigrissement marqué. Le rétrécissement rectal s'est resserré plus qu'en 1929, et présente à la rectoscopie le même aspect suppurant que lors du premier séjour.

On a pratiqué à ce moment (février 1932), les recherches suivantes :

1° INTRADERMO-RÉACTION A L'ANTIGÈNE DE FREI. — Ils ont utilisé comme antigène, d'une part un pus lymphogranulomateux fourni par le Dr Demanche, d'autre part une émulsion de cerveau d'un singe inoculé de maladie de Nicolas-Favre dans le laboratoire de M. Levaditi. Dans les deux cas, la réaction a été fortement positive, marquée par une papule ortiée, prurigineuse, du diamètre d'une pièce de 50 centimes, apparue

vingt-quatre heures après l'injection et persistant de sept à dix jours.

A titre de contrôle, ils ont pratiqué ces mêmes réactions au Frei sur divers malades du service, avec résultats constamment négatifs, et, d'autre part, pratiqué comparativement chez la malade des intradermo-réactions avec du Dmelcos, avec du sérum artificiel, avec de l'hémostyl : toutes ces réactions furent négatives, montrant qu'elles n'avaient pas de sensibilisation cutanée générale ;

2° EXAMEN HISTOLOGIQUE D'UN FRAGMENT DE MUQUEUSE RECTALE. — Sous le contrôle de la rectoscopie, M. Max Lévy a prélevé par biopsie un fragment de granulation rectale. A l'examen histologique, on note les lésions suivantes (fig. 1) :

L'épithélium muqueux est très hypertrophié, et présente à sa surface de petites vésicules contenant des polynucléaires. En certains points, l'épithélium s'amincit, se réduit à deux ou trois couches par suite d'une vésiculation de ses éléments.

Le tissu sous-épithélial est riche en vaisseaux néo-formés entourés par de gros mononucléaires, des lymphocytes, et, par endroits, de cellules plasmatiques. Les capillaires sont très turgescents, et le stroma est dissocié par une exsudation de lymphes contenant, çà et là, des polynucléaires et de rares hématies.

3° INOCULATION AU COBAYE ET AU SINGE. — Un autre fragment de muqueuse rectale, prélevé par biopsie, est inoculé le 12 février 1932 sous la peau de la cuisse d'un cobaye. Le 23 février, apparaît un petit ganglion inguinal au voisinage du point d'inoculation. Le 4 mars le cobaye est sacrifié.

Le ganglion inguinal droit est légèrement hypertrophié. L'examen histologique de ce ganglion n'y décèle pas de lésions, mais une simple hypertrophie des follicules. La culture des ganglions inguinaux et mésentériques reste stérile.

L'émulsion d'un fragment du ganglion inguinal est inoculée le 4 mars, par voie intra-cérébrale, au *Macacus cynomolgus* 527.

Le dixième jour, on constate une démarche hésitante de l'animal, qui a tendance à se déplacer constamment vers la droite.

Le onzième jour, nystagmus, troubles de l'équilibre. L'animal tient les doigts des mains écartées, les avant-bras parallèles au sol.

Le douzième jour, incoordination des mouvements.

Le treizième jour, amélioration manifeste ; conservation

des raideurs dans les membres inférieurs. La faiblesse musculaire persiste le vingtième jour.

Le singe est sacrifié le trente-cinquième jour.

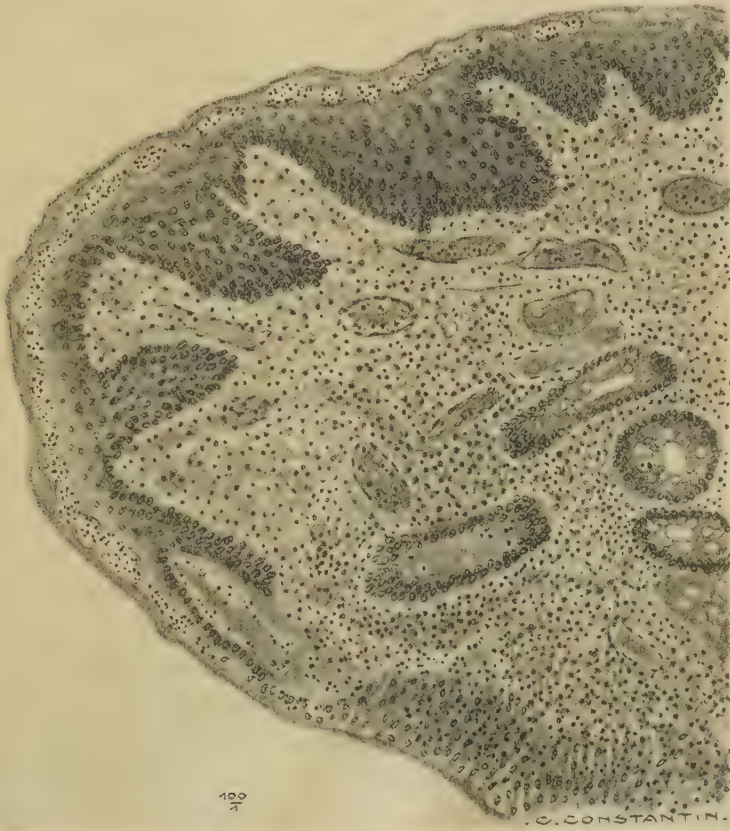


Fig. 1
Coupe de la muqueuse rectale

AUTOPSIE DU SINGE. — Plaques de leptoméningite sur la convexité du cerveau.

Examen histologique du cerveau. — 1° Ecorce antérieure .
méningite monocyttaire du cortex et légère méningite du septum, avec début de lymphomes péri-vasculaires ;

2° *Ecorce postérieure* : mêmes lésions et lymphomes péri-vasculaires corticaux ; prédominance de gros mononucléaires ;

3° *Corne d'Ammon* : altérations caractéristiques d'intensité moyenne ; méningite à lymphocytes, à rares cellules plasmiques et à gros mononucléaires vacuolisés ;

4° *Protubérance* : méningite monocytaire basale (fig. 2).

En résumé, cette observation concerne un *rétrécissement du rectum du type « inflammatoire » pur*, sans aucune lésion génitale ni inguinale associée. La rectite sténosante ne s'accompagnait, en effet, ici ni de l'œdème vulvo-périnéo-anal qui caractérise le syndrome génito-ano-rectal de Jersild, ni des ulcérations génitales avec éléphantiasis vulvaire qui constituent l'esthiomène, ni même des fistules périanales qui compliquent si souvent le rétrécissement rectal. Par ailleurs, il n'existait aucune adénopathie inguinale, et la malade déclarait n'en avoir présenté à aucun moment.

Aucun signe clinique ne permettait donc, de prime abord, d'incriminer dans ce cas la maladie de Nicolas-Favre.

La recherche des causes habituellement invoquées à l'origine des sténoses rectales est restée négative :

a) Aucun signe de syphilis acquise ou héréditaire ; les réactions sérologiques sont négatives ; d'ailleurs, un traitement spécifique intensif a été institué sans aucun effet ;

b) La gonococcie semble également absente, plusieurs examens bactériologiques du pus rectal et du mucus vaginal n'ont laissé voir aucun gonocoque ; la malade a toujours nié s'être soumise à des pratiques sodomiques ;

c) Aucun stigmate de chancre mou ; l'intradermo-réaction au Dmelcos est négative ;

d) Enfin aucun signe clinique de localisation tuberculeuse dans aucun autre organe, et aucun antécédent bacillaire, ni personnel, ni familial.

Par contre, les recherches biologiques suivantes ont fait la preuve de la nature lymphogranulomateuse :

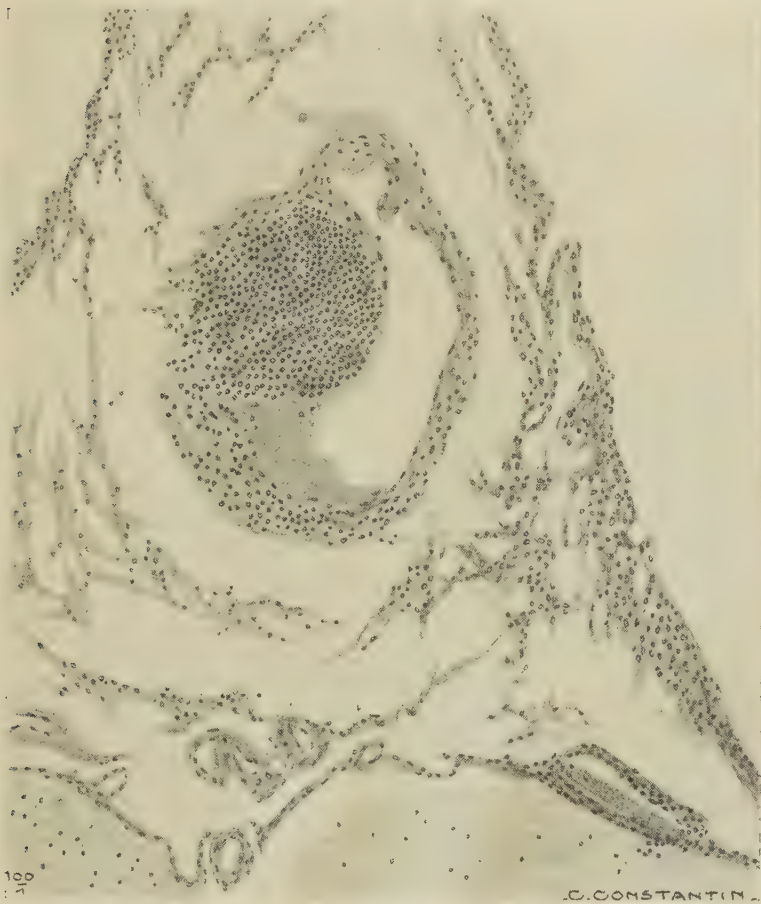


Fig. 2
Méningite expérimentale du singe. Lymphome périvasculaire

La réaction de Frei s'est montrée positive, aussi bien avec l'antigène obtenu avec le pus ganglionnaire d'une lymphogranulomatose inguinale, qu'avec l'émulsion du

cerveau d'un singe atteint de la maladie de Nicolas-Favre expérimentale.

L'inoculation au cobaye d'un fragment de muqueuse rectale a déterminé une adénopathie qui, inoculée par voie intra-cérébrale à un singe, a reproduit, chez celui-ci, l'encéphalite typique.

Nous avons donc la démonstration irréfutable de la présence du virus lymphogranulomateux dans la lésion rectale.

OBSERVATION III (P. Ravaut, C. et J. Levaditi et L. Reinié). Ces résultats ont été relatés lors du 43^e Congrès de Chirurgie, dans la discussion des rapports de Gatellier et Weiss et de Bensaude et Lambling.

Le malade Cham... est atteint d'une ano-rectite végétante, et seule de toutes les réactions biologiques, effectuées sur lui, la réaction de Frei a fourni un résultat positif.

Suivant la technique déjà utilisée, la recherche du virus dans le produit pathologique, a été faite par inoculation au cobaye, puis par passage de son ganglion sur cerveau de singe.

Deux cobayes sont inoculés le 16 octobre, l'un reçoit un fragment de tissu rectal qui forme un petit greffon sous-cutané dans le flanc, l'autre est injecté dans la même région avec la sérosité issue du prélèvement. Du côté inoculé, les ganglions augmentent de volume et, le dixième jour, les animaux sont sacrifiés. Leurs ganglions inguinaux (culture de contrôle stérile) sont en partie gardés pour l'étude histologique, qui révèle de nombreuses caryocinèses avec cellules basophiles dans les follicules, et une plasmocytose intense, mais sans trace de suppuration. Les autres fragments sont émulsionnés et inoculés le 27 octobre, par voie intracrânienne, au *Cynocephalus babuin* n° 742. L'animal devient maladroit, titubant, puis apparaissent des crises épileptiformes ; il meurt au cours d'une de ces crises, quinze jours après l'inoculation. Les lésions histologiques de son névraxe, à type de méningo-encéphalite monocytaire diffuse, sont caractéristiques.

Deux lignées de passages ont été effectuées à partir de l'encéphale de ce simien :

La première commence le 12 novembre, date à laquelle l'émulsion névraxique est injectée, par voie transcrânienne, au

Callitriche n° 768, qui meurt vingt-quatre jours plus tard. Les lésions histologiques des méninges sont intenses au niveau de la corticalité, sans que lymphocytes ou polynucléaires prédominent nettement. L'émulsion épaisse de ce cerveau constitue un antigène lymphogranulomateux spécifique assez fort (vérification chez l'homme). Une émulsion plus claire est inoculée dans l'encéphale de 5 souris qui sont toutes malades ; trois d'entre elles meurent le cinquième jour, avec des lésions cérébrales typiques.

Dans la deuxième série de passages, 5 souris sont inoculées, par voie intracérébrale, le 12 novembre. Le premier animal est sacrifié le vingt-huitième jour et montre des lésions caractéristiques, comme d'ailleurs les deuxième et troisième souris dont les cerveaux ont servi pour injection transcranienne effectuée au *Macacus cynomolgus* n° 668. Ce simien a été sacrifié malade le vingtième jour après son inoculation.

CONCLUSIONS. — 1° *Il a été possible d'effectuer, avec le virus isolé chez le malade CHAM..., quatre passages de virus lymphogranulomateux, réalisés alternativement sur le singe et sur la souris ;*

2° *Le cerveau d'un singe (N° 768), le seul que nous ayons étudié du point de vue de sa valeur antigénique, constitue un bon antigène spécifique.*

OBSERVATION IV. — Ce cas, publié par P. Mocquot, C. Levaditi et L. Reinié, relate la mise en évidence d'une nouvelle souche de virus au cours d'une recto-colite primitive.

OBSERVATION. — Mme Hélène M... a été soignée à l'hôpital Bichat à diverses reprises depuis 1929.

Elle était entrée une première fois, le 8 novembre 1929, alors âgée de 27 ans, se plaignant d'amaigrissement, de douleurs abdominales, et surtout d'une difficulté croissante des évacuations intestinales. L'examen ne révéla pas d'altération importante du rectum, mais fit constater, à diverses reprises, des crises de ballonnement avec contractions péristaltiques apparentes. Redoutant l'existence d'un obstacle sur le côlon, M. Mocquot pratiqua, le 27 novembre 1929, une laparotomie médiane sous-ombilicale, qui fit constater des lésions de péri-

côlite pelvienne. Il y avait, autour du côlon pelvien, des adhérences vélamenteuses, englobant quelques anses grêles. Les adhérences furent sectionnées au galvano-cautère. La malade quitta l'hôpital le 15 décembre 1929.

Quelque temps après, du sang apparaît par l'anus, précédant les matières, à chaque selle difficile ; les selles liquides venant sans effort, ne sont pas précédées de sang. Cependant, les malaises ne s'accroissant pas, la malade reste dans cette situation jusqu'en 1931.

En octobre 1931, les douleurs augmentent parfois tellement, qu'elles obligent la malade à se coucher quelques heures. La constipation s'accentue et, dans les moments où la malade ne va pas à la selle, l'abdomen se ballonne. On la revoit le 10 octobre : les anses intestinales se dessinent sous la paroi, mais on ne voit pas de contractions péristaltiques.

Le 8 janvier 1932, elle entre de nouveau à l'hôpital. Cette fois, l'examen fait constater l'existence d'un *rétrécissement du rectum* assez haut situé, commençant à 6 centimètres au-dessus de l'anus, accompagné d'écoulement purulents et quelquefois sanguinolents. Elle est traitée à ce moment par des pansements rectaux, et on lui fait quelques séances de dilations avec les bougies de Hegar.

En avril 1932, elle fut soignée pendant un mois pour bronchite et diarrhée, mais accompagnées de fièvre. La température aurait atteint 40° ; la malade a eu du délire. La diarrhée dura huit jours, avec quatre ou cinq selles par jour. Il n'y avait pas de sang dans les selles, mais la malade rejetait des glaires sans matières.

D'octobre 1932 à octobre 1933, elle fut soignée en préventorium. A ce moment, l'amaigrissement était considérable ; elle avait maigri de 10 kilogrammes en un an.

Elle entre à nouveau à Bichat, le 9 novembre 1933. On la soigne par des pansements intra-rectaux. L'examen montre que le pourtour de l'anus et le canal anal sont normaux. Les lésions commencent assez haut, à 6 centimètres environ de l'anus ; le doigt pénètre dans un rétrécissement annulaire, admettant juste l'index, qui est de plus en plus serré et n'atteint pas la limite supérieure des lésions. Les parois sont dures, épaissies, irrégulières, le doigt ressort couvert de sang.

Le premier prélèvement est fait à ce moment dans le rectum, avec une pince à biopsie. Le matériel sert à des inoculations.

Le 28 novembre, se produit une crise de sub-occlusion avec ballonnement, puis apparaît un petit abcès de la marge

de l'anus, qui s'ulcère et s'ouvre spontanément le 5 décembre. Il persiste ensuite une ulcération arrondie, peu profonde, à bords nets, à fond pâle, sans induration.

La malade est dans un mauvais état général, pâle, amaigrie. Elle présente une température irrégulière. Elle a des débâcles de pus par l'anus depuis deux ou trois mois ; de temps en temps, du sang est rejeté avant les selles, surtout lorsque la malade a été constipée pendant quelques jours.

Après avoir reçu des soins, elle quitte le service le 5 décembre 1933, n'ayant pas voulu accepter la colostomie iliaque qu'on lui proposait.

Elle revient le 22 octobre 1934, très amaigrie, présentant de la fièvre. Les selles sont de plus en plus difficiles. Il y a des débâcles abondantes de pus par l'anus. Elle accepte cette fois l'anus iliaque.

Avant de le pratiquer, on essaie de se rendre compte, par un examen radiographique après lavement baryté, de l'étendue des lésions sur le côlon. Le lavement ayant été mal supporté, on ne peut arriver à une conclusion ferme. Toutefois, le côlon paraît altéré jusqu'à la partie supérieure de la fosse iliaque gauche. La radiographie, pratiquée après lavement baryté, le 25 octobre 1934, montre une diminution considérable du calibre du gros intestin dans toute sa partie inférieure. Le rectum ne mesure qu'un diamètre de 2 centimètres environ. Le côlon pelvien, un peu plus large, dessine une boucle. Le calibre s'élargit à l'origine du côlon descendant. En même temps, les bords deviennent plus nets, tandis que sur toute la partie rétrécie, ils sont irréguliers, surtout au niveau du rectum. Le reste du gros intestin a un calibre et un aspect normaux.

Opération. — Le 29 octobre 1934, sous anesthésie locale, fixation du côlon à la paroi de la fosse iliaque gauche, avec dissociation musculaire. On attire le côlon pelvien, dont la paroi est épaissie et comme œdémateuse, et ces altérations semblent atteindre la partie supérieure de l'anse pelvienne. On le fixe aussi haut que possible à la paroi.

Le 31 octobre, ouverture de l'intestin ; un *fragment est prélevé pour examen histologique et inoculation.*

L'intestin présente des altérations importantes : paroi épaissie et infiltrée, muqueuse rouge et irrégulière.

Les suites sont simples, mais la cicatrisation se fait mal. L'épithélium intestinal ne se réunit pas à la peau ; il y a entre les deux, une zone ulcéreuse faiblement bourgeonnante et suppurante. Du pus vient en abondance du bout inférieur.

On essaie d'agir sur le bout inférieur, par des lavages, d'abord à l'eau salée, puis avec de l'eau d'Alibour. La suppuration se modifie peu ; ce n'est qu'au bout de trois semaines que le pus paraît moins abondant. L'état générale s'améliore légèrement.

La malade sort de l'hôpital le 8 novembre 1934.

EXAMEN HISTOLOGIQUE d'un fragment de la paroi intestinale, prélevé à l'endroit où a été établie la colostomie, c'est-à-dire à la partie supérieure du côlon pelvien, pratiqué par M. Guicysses :

Vieil état inflammatoire avec suppuration. Dans la muqueuse, les culs-de-sac épithéliaux sont abondamment remplis de leucocytes polynucléaires et souvent distendus ; le chorion est congestionné et chargé de cellules lymphoïdes, surtout de lymphoblastes. Sur un bord, la muqueuse est abrasée et recouverte par un caillot. La sous-muqueuse, au-dessous de la *Muscularis mucosae*, est fortement œdématisée et chargée de formations lymphoïdes (follicules clos plus ou moins complets). La couche musculaire renferme également des groupes de cellules lymphoïdes. Dans la couche sous-péritonéale, l'inflammation aiguë reparaît : œdème, congestion, abondance de cellules lymphoïdes, avec de nombreux polynucléaires. Il n'y a nulle part de cellules géantes. Pas de microbes visibles après la coloration à la thionine.

EXAMENS BIOLOGIQUES. — Réaction de Bordet-Wassermann : négative. La réaction de Frei a été faite, une première fois, en février 1932, et s'est montrée faiblement positive.

Au bout de quarante-huit heures, on constatait une papule légèrement rosée, alors que sur la malade témoin, rien ne s'était développé. La papule persiste le jour suivant, puis s'efface progressivement, pour disparaître complètement au bout de dix jours.

Une deuxième réaction de Frei a été pratiquée le 24 novembre 1934, avec deux antigènes simiens.

Point supérieur (antigène à essayer).

Point inférieur (antigène 685).

Vingt-quatre heures après : peu de chose.

Quarante-huit heures après : rougeur très nette, plus marquée au point inférieur, avec légère papule, ayant les dimensions d'une pièce de 0 fr. 50. La malade témoin ne présente aucune réaction.

Soixante-douze heures après : persistance d'une petite papule rouge, plus nette pour l'inférieure. Le relief est plus

apparent que la veille ; par contre, la tache rouge est moins grande. Sur le témoin, la trace de la piqûre s'efface de plus en plus.

Quatre jours après : réaction encore bien apparente, surtout sur la papule inférieure.

Sept jours après : la papule supérieure s'efface. La papule inférieure est toujours bien nette.

ETUDE EXPÉRIMENTALE. — 1° *Première épreuve (prélèvement pratiqué par voie rectale, le 23 novembre 1933).* — Inoculation de l'émulsion dans les ganglions inguinaux du cobaye n° 71. L'animal est sacrifié le huitième jour. L'examen histologique montre une fibrose péri-ganglionnaire intense, riche en fibroblastes et en monocytes. Une émulsion de tissu fibro-ganglionnaire est inoculée, par voie intra-cérébrale, au *Cercopithecus callithrix* n° 795. L'animal, en apparence bien portant, est sacrifié le vingtième jour. L'examen microscopique de l'encéphale ne révèle aucune altération lymphogranulomateuse. Trois souris (n° 602 à 604) sont inoculées par la même voie, en même temps que le cercopithèque. Sacrifiées le vingt-deuxième jour, elles se montrent totalement indemnes.

Résultat négatif, quoique incertain, en raison de l'insuffisance du matériel prélevé.

2° *Deuxième épreuve (prélèvement pratiqué sur la muqueuse lésée de l'angle sigmoïde, le 31 octobre 1934).*

Une émulsion préparée avec les produits biopsiés, est inoculée, dans la région des ganglions inguinaux, à trois cobayes (n° 50 D à 52 D). Après avoir montré une réaction inflammatoire manifeste, les animaux sont sacrifiés le douzième jour. La nécropsie révèle des altérations intenses de cellulite hémorragique, que l'examen microscopique confirme (fibroblastes et infiltration polynucléaire). Une émulsion du tissu fibro-ganglionnaire est administrée, par voie intra-cérébrale, au *Cynocephalus babuin* n° 877, et aux souris 137, 138 et 139. Le simien montre, le cinquième jour, des crises épileptiformes, de la sialorrhée et du nystagmus horizontal. Il succombe le cinquième jour (cultures stériles).

Examen microscopique. — Méningite des septums, avec hémorragies, rares polynucléaires, lymphocytes et gros mononucléaires contenant des inclusions. Ces altérations intéressent l'ensemble de l'encéphale et du mésocéphale. Parmi les trois souris, deux ont succombé le quatrième et le dix-septième jour, sans lésions de lymphogranulomatose.

Résultat nettement positif.

L'ensemble de ces constatations expérimentales montre que le *virus lymphogranulomateux*, inoculable au singe, chez lequel il a provoqué une méningo-encéphalite mortelle en six jours, a pu être décelé, lors du second examen, au niveau de la muqueuse nettement lésée de l'anse sigmoïde.

Cette observation est intéressante à divers points de vue.

Il semble que les lésions intestinales aient débuté par le côlon ; du moins, les désordres sont-ils apparus sur le côlon avant de se manifester sur le rectum. Une première opération a été pratiquée pour des accidents d'obstruction intestinale et a fait constater des lésions de péricolite pelvienne (adhérences étendues, englobant même quelques anses grêles).

Le rétrécissement du rectum n'a été constaté que deux ans après. Il a été possible de suivre son évolution progressive. Aucune lésion vulvaire ou anale n'a été signalée, à part un petit abcès banal de l'anus, lequel a guéri rapidement.

L'examen radiographique a montré que les lésions s'étendaient en haut jusqu'à la terminaison du côlon descendant, et la colostomie a été faite sur un segment d'intestin malade. C'est d'ailleurs avec un fragment prélevé à ce niveau que l'inoculation positive a été obtenue chez le cobaye et le singe. D'autre part, l'examen histologique a montré la présence de modifications intenses de la paroi intestinale.

Et, avant de conclure, les auteurs qui relatent ce cas font les réserves suivantes :

« Ceci étant, il ne nous semble pas très sûr que l'infection primitive ait eu une porte d'entrée dans le rectum. En tout cas, les lésions se sont étendues très rapidement au côlon, si elles n'ont pas débuté par lui. Lors de la première opération, qui a fait constater une

importante péricôlite pelvienne, il n'y avait certainement pas de graves lésions rectales.

L'extension des altérations au-dessus du rectum dans le côlon pelvien, la présence du virus constatée dans cette partie de l'intestin, expliquent la vanité des extirpations limitées à la partie inférieure rétrécie du rectum, et font comprendre la fréquence des récidives après ces opérations, notion bien établie par Gatellier dans son rapport au dernier Congrès français de Chirurgie.

Nous estimons que, dans le cas qui fait l'objet de la présente note, il s'agit bien d'une recto-côlite primitive, dont le point de départ est dans une infection ayant retenti d'abord sur la muqueuse intestinale (Loc. cit.)

La souche M... a servi à divers essais expérimentaux réalisés sur le Chimpanzé et sur l'homme par C. Levaditi, Mollaret et Reinié, afin de bien identifier la nature du virus isolé et de réduire ainsi à néant les critiques formulées par Frei, au XLIII^e Congrès de chirurgie. Ces expériences sont relatées au chapitre VI.

Après ces différents essais couronnés de succès, il nous faut mentionner les tentatives qui ne furent suivies d'aucun résultat positif.

OBSERVATION V (Service de P. Ravaut). — Malade Bai..., porteur d'une rectite proliférante et sténosante avec réaction de Frei positive.

Un premier prélèvement est effectué en enlevant un condylome anal. Sa structure histologique est caractéristique : prolifération épidermique, dermique et vasculaire sans trace d'inflammation. Une émulsion stérile est inoculée dans l'encéphale de deux souris qui, sacrifiées dix-huit jours après l'injection, ne présentent aucune lésion.

Le deuxième prélèvement est fait à partir de la rectite. Un cobaye reçoit du tissu rectal et un autre le liquide d'émulsion de ce même tissu. Leurs ganglions restent presque normaux, mais ceux de l'animal greffé sont infectés de staphylocoques, alors que ceux de l'autre sujet restent stériles et se montrent histologiquement normaux. L'émulsion de ces derniers gan-

glions est injectée dans l'encéphale du *Cynocephalus babuin* n° 790. Ce singe est sacrifié bien portant, le vingt-sixième jour, et son névraxe est indemne de toute lésion. Ici encore, les cerveaux des trois souris inoculées ne sont nullement altérés.

OBSERVATION VI (Service de P. Ravaut). — Malade Bée..., atteint de rectite aiguë, réaction de Frei positive.

Un cobaye reçoit, par injection sous-cutanée abdominale, la sérosité prélevée par curetage des lésions rectales. Sacrifié le huitième jour après l'inoculation, il montre des ganglions indemnes de lésion. L'émulsion ganglionnaire (culture de contrôle stérile) est inoculée au *Macacus cynomolgus* n° 716, lequel, sacrifié sans aucun symptôme morbide, n'offre aucune lésion histologique de son névraxe. Les trois souris injectées avec l'émulsion cérébrale sont restées indemnes de toute altération.

CONCLUSIONS. — Le virus de la maladie de Nicolas-Favre a pu être mis en évidence à partir d'ano-rectites végétantes, d'un rétrécissement inflammatoire du rectum sans lésions anales ni génitales associées, et d'un rétrécissement secondaire à une recto-côlite. Tous les malades porteurs de ces lésions étaient allergiques vis-à-vis de l'antigène de Frei.

Ces souches, après purification du virus par passage ganglionnaire effectué sur le cobaye, déterminent, par inoculation intra-cérébrale au singe, la même méningo-encéphalite caractéristique que celle observée après inoculation de suc ganglionnaire prélevé chez des sujets atteints de la maladie de Nicolas-Favre.

Elles permettent des passages en série chez les simiens et la souris.

Les encéphales des singes et les ganglions des cobayes infectés provoquent, chez les sujets atteints de la maladie de Nicolas-Favre, des réactions cutanées semblables à celles déterminées par l'antigène de Frei et ne donnent aucune réaction chez les témoins.

Tous les essais effectués ne sont pas suivis de succès (deux cas négatifs), sans qu'il soit pour cela possible de conclure qu'il s'agisse de rectite de toute autre origine, d'un processus de stérilisation local, ou d'un prélèvement insuffisant, comme il apparaît dans l'observation N° 4.

*
**

3° SOUCHE ISOLEE D'UN ESTHIOMÈNE VULVAIRE

Franz Koch a démontré la virulence d'un esthiomène vulvaire en isolant le virus par inoculation intra-cérébrale au singe.

OBSERVATION. — Une biopsie de lésion génitale est pratiquée sur une malade atteinte d'un esthiomène vulvaire (réaction de Frei positive). Une émulsion du fragment prélevé est injectée par voie intra-cérébrale à un *Macacus cynomolgus*, le 12 juillet 1932. L'animal meurt le 20 août après une maladie caractéristique. A l'autopsie, l'encéphale est fortement hyperémié, la rate doublée de volume, le reste des organes est d'aspect normal. L'examen histologique du névraxe révèle une forte inflammation des méninges avec de nombreux infiltrats de leucocytes à prédominance lymphocytaire. Là où ces infiltrats sont moins nombreux, les lésions périvasculaires riches en monocytes prédominent. *Diagnostic* : *Encéphalomyélite d'origine lymphogranulomateuse*. Les propriétés antigéniques du cerveau, éprouvées sur différents malades, donnent des résultats positifs, alors que les témoins restent négatifs.

Cette expérience paraît à l'abri de toute discussion, bien qu'il soit possible de déplorer l'absence de passages en série tentés sur d'autres singes.

C'est ce cas que Lohe, Rosenfeld, Schlossberger et Krumiech invoquent pour soutenir la nature infectieuse de l'esthiomène vulvaire, qui ne serait pas un dégât tar-

dif et non spécifique de la maladie, mais une manifestation du virus lui-même.

CONCLUSIONS. — *F. Koch a isolé d'un cas d'esthiomène vulvaire le virus de la maladie de Nicolas-Favre. Ce fait prouve non seulement l'origine commune de ces deux affections, mais encore le caractère inflammatoire et non cicatriciel des esthiomènes vulvaires.*

*
**

4° PRESENCE DU VIRUS DANS LE CHANCRE D'INOCULATION

H. Lohe, Rosenfeld, Schlossberger et Krumiech ont, à deux reprises, conféré au singe la méningo-encéphalite lymphogranulomateuse par inoculation intra-cérébrale d'émulsion de la biopsie d'un chancre génital.

OBSERVATION I. — Le malade X..., boucher, âgé de 28 ans, est atteint d'adénopathies inguinales bilatérales et d'une petite ulcération siégeant à la face dorsale du prépuce. Le chancre est prélevé et son émulsion inoculée au cobaye. Après quatre passages de cobaye à cobaye, les auteurs ont pu contaminer un singe par la voie intra-névraque. Les organes, dans lesquels le virus fut injecté à ces différents animaux, étaient doués de propriétés antigènes spécifiques vis-à-vis des sujets humains.

OBSERVATION II. — Les auteurs ont réalisé le second prélèvement chez une femme âgée de 24 ans, à partir d'un ulcère vénérien adénogène siégeant à l'orifice du canal excréteur de la glande de Bartholin. Ici encore ils prouvent le caractère spécifique de la souche isolée, par la transmission de la maladie par voie intra-cérébrale au singe, et par l'étude de la valeur antigénique du névraxe de cet animal.

Ces deux observations apportent la preuve expérimentale de la virulence du chancre d'inoculation de la maladie de Nicolas-Favre.

5° EXISTENCE DU VIRUS
SUR UNE MUQUEUSE VAGINALE
SAINE EN APPARENCE

Ce phénomène a pu être constaté, en 1934, chez une malade du service de P. Ravaut. Malheureusement, la mort de cet expérimentateur nous a empêché d'avoir d'autres détails cliniques sur ce cas.

OBSERVATION. — Une jeune fille, âgée de 14 ans, entre à l'hôpital une quinzaine de jours après ses premiers rapports sexuels, pour une adénopathie inguinale gauche.

A l'examen clinique, outre cette adénopathie qui fait penser à une maladie de Nicolas-Favre à sa phase de crudité, on a pu constater une petite ulcération vulvaire.

Les premières réactions biologiques effectuées, le 20 novembre 1933, dont une intradermo-réaction à l'antigène de Frei, sont négatives. Ce jour-là, trois prélèvements sont pratiqués à partir de l'ulcération vulvaire du col utérin et par raclage vaginal, qui sont inoculés à différents cobayes. Le 25 novembre, une hémo-réaction à l'antigène de Frei est douteuse, et le 27 novembre, soit sept jours après l'entrée de la malade dans le service, l'intradermo-réaction devient partiellement positive. Le pus du ganglions inguinal, prélevé par ponction, tyndallisé et injecté par voie intra-dermique, détermine une forte réaction chez des sujets atteints de maladie de Nicolas-Favre et rien chez les témoins. *Il s'agit donc indiscutablement d'une lymphogranulomatose inguinale sub-aiguë toute récente.*

Expérimentation : Les trois tentatives de transmission, effectuées à partir de cette malade, sont les suivantes :

1° Le premier essai est pratiqué à partir de l'ulcération vulvaire, dont le râclage est inoculé, par voie sous-cutanée, dans le flanc du cobaye 73 C. Les ganglions inguinaux de cet animal, bien qu'histologiquement normaux, sont émulsionnés et injectés au *Callitriche* n° 797. Ce singe est sacrifié, parfaitement bien portant, le vingtième jour, et son encéphale est indemne de toute lésion. Trois souris inoculées avec une émulsion de ce cerveau, ont été sacrifiées sans présenter aucune altération de leur névraxe.

2° Le deuxième essai, également négatif, est fait à partir

d'une biopsie du col utérin, qui est greffée au cobaye 72 C. L'émulsion ganglionnaire de ce cobaye est injectée au *Callitriche* n° 796, lequel, sacrifié en pleine santé le vingtième jour, n'offre aucune lésion névrauxique. Là encore le passage du cerveau à trois encéphales de souris fut entièrement négatif.

3° Le produit du *râclage vaginal* de la malade est inoculé sous la peau de l'abdomen du cobaye 74 C. Le dixième jour, l'adénopathie inguinale étant très volumineuse, l'animal est sacrifié. Histologiquement, le ganglion est lésé, on y décèle de nombreuses cellules basophiles, des plasmocytes et des mastzellen. La culture de contrôle étant stérile, l'émulsion ganglionnaire est injectée, le 2 décembre, dans l'encéphale du *Callitriche* N° 798. Le singe maigrît, présente des troubles marqués de l'équilibre et meurt cinq jours après l'inoculation. Les lésions cérébrales sont caractéristiques à type de méningite monocytaire de la corticalité et des septums. A partir de ce névraxe, dont la culture reste stérile, un second passage est effectué sur le *Macacus cynomolgus* N° 707, lequel reçoit, le 18 décembre, l'émulsion virulente. L'animal est d'abord prostré, puis la contracture apparaît et la mort survient huit jours plus tard. Les lymphomes périvasculaires et la méningite des septums prédominent, chez lui, au niveau de la protubérance et du bulbe.

Cette souche de virus a ainsi subi deux passages sur singe. Elle continue à être entretenue sur souris. L'encéphale du *Callitriche* N° 798 constitue un antigène de Frei, spécifique et assez fort.

De tous ces faits, il est possible de conclure qu'au cours de la maladie de Nicolas-Favre, le virus peut être décelé, quinze jours après le contagé, au niveau d'une muqueuse vaginale saine en apparence, alors même qu'il est impossible de le constater au col utérin ou à la vulve de la malade (1).

(1) HASHIMOTO et Koyama rapportent trois observations de prostituées chez qui la réaction de Frei était positive. Avec l'antigène obtenu à partir de la sécrétion vagino-rectale, ils réalisent des intradermo-réactions spécifiques. Les femmes atteintes de poradénite atypique, sans bubon externe, joueraient donc un rôle important dans la transmission de virus lymphogranulomateux (*The Jap. Jour. of Derm. and. Uro.*, 1935, T. 38, p. 133).

Conclusions

De l'ensemble de ces constatations, il convient de conclure ce qui suit :

1° *La maladie de Nicolas-Favre ganglionnaire est due à un ultra-virus spécifique doué de propriétés antigènes ;*

2° *Ce même virus peut être retrouvé à partir de divers types de rétrécissements du rectum, d'esthiomènes vulvaires, de chancres d'inoculations, ou même d'une muqueuse vaginale saine en apparence.*

Il constitue le lien biologique qui permet de réunir ces syndromes en une seule maladie, dont ils ne seraient que des localisations, ou des stades différents.

La longue persistance de ce virus dans l'organisme humain, explique le caractère chronique de certaines formes de cette affection et la durée des réactions allergiques.

CHAPITRE III

MALADIE EXPÉRIMENTALE DU SINGE CONSÉCUTIVE A L'INOCULATION INTRA-NÉVRAXIQUE

L'inoculation intra-cérébrale reste la plus importante des voies utilisées pour réaliser la transmission de la maladie de Nicolas-Favre aux simiens. La réceptivité du névraxe qui sert de témoin pour rechercher le virus dans un organe, permet d'assurer la conservation des souches et la préparation de l'antigène de Frei. Ce mode d'infection détermine chez le singe une méningo-encéphalite caractéristique, dont les aspects expérimentaux et histologiques ont été décrits au cours des travaux de Swen Hellerström et Erik Wassèn, C. Levaditi, P. Ravaut et leurs collaborateurs, Findlay, etc.

1° ESPECES SIMIENNES RECEPTIVES

Toutes les espèces simiennes ne sont pas également favorables à la pullulation du virus. Celles qui se sont montrées les plus réceptives, dans les expériences de Hellerström, Wassèn, C. Levaditi et P. Ravaut, sont : *Macacus cynomolgus*, *Macacus inuus*, *Cercocebus fulliginosus*, *Cercopithecus callithrix* et *Cynocephalus babuin*. Cette

dernière espèce s'est révélée particulièrement sensible. Il semble même que la souche *Kamm...* qui a subi, jusqu'à présent plus de 100 passages intra-cérébraux sur le singe, ait acquis une virulence plus accusée et plus constante, au fur et à mesure qu'elle s'est adaptée à l'organisme du *Cynocephalus babuin*.

Findlay a transmis la maladie au *Cebus fatuellus*, *Callithrix jacchus*, *Callithrix penicillata*, etc. ; Caminopétros, Phylactos et Photakis au *Cercopithecus sabacus* ; von Ham et Lichtenstein au *Hapale penicillata*.

Le *Macacus rhesus*, ainsi que l'ont déjà observé Hellerström et Wassén, semble moins réceptif à l'égard du virus lymphogranulomateux. Cependant, C. Levaditi et ses collaborateurs ont constaté qu'un de leurs animaux a réagi par des lésions caractéristiques quoique peu marquées, sans que son névraxe ait été virulent (passage négatif). Un fait semblable a été observé depuis par von Ham et Lichtenstein.

EXPÉRIENCE. — Virus provenant du *Macacus cynomolgus* n° 286, mort le huitième jour avec des lésions intenses du système nerveux. Inoculation de ce pus au *Macacus rhesus* n° 304. L'animal, bien portant, est sacrifié le soixante-deuxième jour. Cultures du cerveau et du sang du cœur : stériles.

Examen microscopique. — Accumulation discrète de lymphocytes autour des vaisseaux des septums de l'écorce cérébrale ; en profondeur, des manchons périvasculaires. Petits foyers lymphocytaires dans la protubérance. Au niveau de la moelle épinière, légère méningite et petits lymphomes le long des racines postérieures.

Un passage est effectué sur le *Cynocephalus babuin* n° 320. L'animal, bien portant, est sacrifié le cinquante et unième jour. Aucune altération du névraxe.

C. Levaditi et ses collaborateurs ont, de plus, établi la variabilité de la réceptivité individuelle des simiens, suivant l'espèce à laquelle on s'adresse, au moyen de l'expé-

rience suivante, où la même souche de virus a été simultanément inoculée, par la même voie intra-cérébrale, à plusieurs singes :

EXPÉRIENCE. — Le 23 février 1931, on inocule le virus provenant du *Macacus cynomolgus* n° 267, sacrifié le quarante-quatrième jour et porteur de lésions névrauxiques intenses, à cinq singes d'espèces différentes. Les résultats sont consignés dans le tableau II :

TABLEAU II

ESPÈCE DE SINGE	NUMÉRO DE L'ANIMAL	SORT DE L'ANIMAL	LÉSIONS NÉVRAUXIQUES	PASSAGE
<i>Cynocephalus</i> babuin	294	Mort le 5 ^e jour	++++	-----
<i>Macacus rhesus</i>	295	Sacrifié le 35 ^e jour	0	-----
<i>Macacus cynomolgus</i>	286	Mort le 8 ^e jour	+++	Positif
<i>Cercopithecus callithrix</i>	219	Mort le 32 ^e jour	+++	-----
<i>Cercocebus fulliginosus</i>	165	Mort le 8 ^e jour	++++	-----

Par cette expérience, ils ont montré d'abord que le névraxe d'un animal atteint d'infection lymphogranulomateuse inapparente (le donneur 267) et sacrifié le quarante-quatrième jour, contient des quantités suffisantes de virus pour conférer au *Cynomolgus* une maladie mortelle, évoluant en huit jours ; ensuite, l'inégale sensibilité des diverses espèces simiennes à l'égard d'une même souche de virus.

Il faut, en dernier lieu, citer la très grande réceptivité du *Troglodytes niger*, résultant des expériences de C. Levaditi, P. Mollaret et L. Reinié (voir Chapitre VI).

2° SYMPTOMATOLOGIE
DE LA MALADIE EXPERIMENTALE

FORME AIGÜE. — C'est la plus habituelle.

Après une incubation durant, en moyenne, huit jours et pouvant aller de cinq à trente-cinq jours, les premiers symptômes apparaissent. Les signes tels que la raideur de la nuque, l'opisthotonos, les contractures partielles, traduisant l'irritation des méninges cérébro-médullaires, prédominent. Des crises épileptiformes généralisées ou localisées s'y surajoutent. Elles débutent, soit à la suite d'une excitation, ou spontanément, durent quelques minutes et peuvent se répéter plusieurs fois par jour. Elles s'accompagnent de salivation et de phénomènes oculaires (mydriase, nystagmus). La faiblesse musculaire, l'incoordination des mouvements, le tremblement sont fréquents. Les véritables paralysies s'observent plus rarement. Les troubles oculaires peuvent exister seuls. Au début, l'animal se débat, se jette contre les parois de sa cage ; plus tard, il s'affaiblit, devient somnolent, maigrit. Les réflexes tendineux, d'abord vifs, disparaissent au début de la phase comateuse ; l'animal ne réagit plus aux excitations extérieures. Décharné, inerte, il finit par mourir.

Findlay a montré l'aspect de la courbe thermique de cette méningo-encéphalite. Très irrégulière, entre 38 et 39°, elle fait une chute profonde dans les jours qui précèdent la mort.

A ce moment, l'examen du liquide céphalo-rachidien, recueilli par ponction sous-occipitale, révèle une pléiocytose pouvant atteindre parfois plus de 300 lymphocytes par millimètre cube (C. Levaditi). La maladie a duré en tout huit à dix jours.

FORME SURAIGÜE. — L'incubation est écourtée, les phénomènes d'excitation¹ prédominent. La température dépasse 40° et tombe brusquement avant la mort qui survient après deux ou trois jours.

FORME CHRONIQUE. — La maladie se prolonge durant plusieurs semaines. Cette forme peut parfois guérir, bien que le sacrifice de l'animal révèle la présence du germe dans son névraxe.

FORME INAPPARENTE. — L'existence de telles infections inapparentes est prouvée par des expériences au cours desquelles certains animaux infectés à l'aide d'une souche virulente, n'offrent aucun symptôme pathologique manifeste pendant les trente ou quarante jours que dure leur observation. Sacrifiés à cette date, leur névraxe est, cependant, le siège d'altérations typiques, et contient des quantités souvent considérables de virus, qui sont prouvées par des passages en série et une forte valeur antigénique. Ce fait est cependant assez rares ; Hellerström et Wassén l'ont aussi observé (2 fois sur 26 cas).

RÉSISTANCE SPONTANÉE OU ACQUISE ? — L'existence d'animaux ayant résisté à une inoculation intra-cérébrale sans avoir présenté le moindre symptôme, et chez lesquels une seconde injection ne détermine non plus aucun trouble pathologique, est prouvé par C. Levaditi, Ravaut, Lépine, Schoen et Findlay. Ces faits peuvent être interprétés de deux façons :

Soit comme une résistance totale de ces sujets à l'égard du virus ;

Soit comme une vaccination apparue à la suite d'une infection inapparente.

Les propriétés virulicides que possèdent leurs sérums ne permettent pas de conclure.

Ces cas sont heureusement assez rares, pour que la réceptivité des simiens infectés par voie névraque reste un fidèle réactif de l'existence du virus dans une émulsion donnée.

NEURO-INFECTIONS MORTELLES AUTO-STÉRILISABLES. — A l'opposé des maladies inapparentes, il nous a été donné d'observer le phénomène des « neuro-infections mortelles auto-stérilisables » dans le domaine de la maladie de Nicolas-Favre provoquée expérimentalement chez le singe. On sait en quoi consiste ce phénomène, décrit pour la première fois par Levaditi, Sanchis-Bayarri et Schoen : « Au cours de certaines infections à virus neurotropes, il est possible que la mort survienne à un moment où les réactions inflammatoires du névraxe (réactions à caractères nettement défensifs) déterminent une stérilisation complète du germe inoculé ». Il s'ensuit une avirulence totale du système nerveux, dont les divers éléments constitutifs (parenchyme, vaisseaux et méninges) sont profondément altérés. Or, ce phénomène, constaté dans l'encéphalopathie herpétique du lapin (Levaditi, Sanchis-Bayarri et Schoen, Lépine, Nicolau), la rage (Levaditi, Lépine et Schoen), la névraque provoquée par le *Toxoplasma cuniculi* (Levaditi, Sanchis-Bayarri, Lépine et Schoen), la maladie herpétique expérimentale du renard (Levaditi, Lépine et Schoen), et la poliomyélite (Jonesco-Mihailesti, Tupa et Wisner, Levaditi, Schmütz et Willemin, Levaditi et Hornus), apparaît chez les simiens inoculés, par voie intra-cérébrale, avec le virus lymphogranulomateux. Nous en avons la preuve dans les expériences que voici, publiées par C. Levaditi, P. Ravaut, R. Schoen et J. Levaditi.

EXPÉRIENCE. — a) Le *Cynocephalus babuin* n° 578 est inoculé, par voie transcrânienne, avec notre souche lymphogranulomateuse (41^e passage). Le 7^e jour, l'animal est pris de trem-

blements généralisés et montre des troubles de la motilité. Le singe succombe le 13^e jour. A l'examen microscopique, on constate des altérations méningées intenses, d'aspect végétant. Les endothéliums vasculaires sont en voie de multiplication, la pie-mère est infiltrée par des polynucléaires et de gros monocytes, dont le cytoplasme renferme des inclusions (débris chromatinien, hématic). Au niveau de la corne d'Ammon, on observe de l'endovascularite, ainsi qu'une dilatation ventriculaire considérable (fig. 3 et 4).

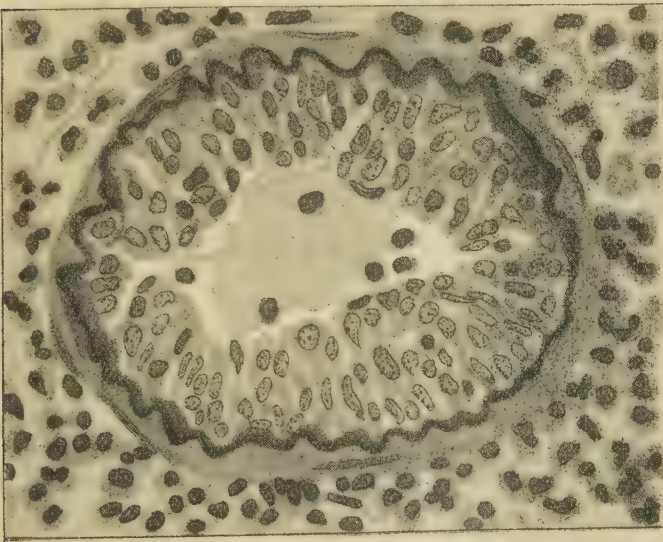


Fig. 3

Cynocephalus babuin 578. Péri- et endartérite des septums

b) Le *Cynocephalus babuin* n° 579 est inoculé de la même manière avec une émulsion névraxique provenant du singe précédent n° 578 (42^e passage). Le 5^e jour, l'animal présente des tremblements généralisés et titube. Agonisant, on le sacrifie le 15^e jour de la maladie. Examen microscopique : au niveau de l'écorce postérieure, méningite du cortex et des septums d'intensité moyenne, constituée par des lymphocytes, de rares polynucléaires et surtout par de gros mononucléaires à noyaux volumineux, multilobés. Ça et là, œdème péri-vasculaire dans la substance blanche. Les ventricules latéraux

sont considérablement dilatés. Au niveau de la corne d'Ammon, on révèle la présence de lymphomes périvasculaires. Ces altérations se retrouvent dans la protubérance et le bulbe, où l'on décèle une tigrolyse accusée des cellules pyramidales.

c) Le *Cynocephalus babuin* n° 580 est inoculé avec une

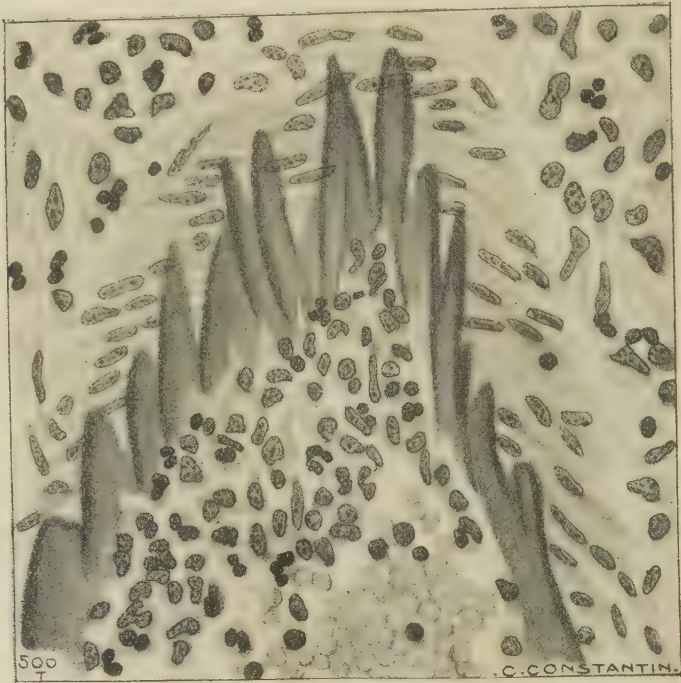


Fig. 4

Cynocephalus babuin 578

Péri- et endophlébite des méninges septales

émulsion névrixique provenant du singe précédent (43^e passage). Le 5^e jour, l'animal paraît légèrement malade ; il titube et se maintient dans le même état jusqu'au 20 septembre, date à laquelle il est sacrifié. L'examen microscopique ne révèle chez lui qu'une très légère réaction méningée à lymphocytes.

d) Le 20 septembre 1932, le 44^e passage est effectué sur

le *Cynocephalus babuin* n° 582. L'animal ne montre aucun trouble apparent et survit indéfiniment.

Cette expérience prouve qu'après de multiples passages ininterrompus de singe à singe, la culture intracérébrale du virus lymphogranulomateux s'est arrêtée spontanément, par suite d'une neuro-infection mortelle autostérilisable, apparue lors du 42° passage effectué chez le *Cynocephalus babuin* n° 579. Malgré l'état agonique de cet animal, le quinzième jour de sa méningo-encéphalite et les altérations constatées dans son névraxe, celui-ci s'était totalement débarrassé du virus. L'autostérilisation est prouvée par le 43° et le 44° passages, effectués sur les *Cynocephalus babuin* n°s 580 et 582.

Cependant, la souche lymphogranulomateuse *Kam...* conservée dans d'autres conditions de cultures *in vivo*, n'avait pas perdu sa virulence. En effet, nous avons réussi à reprendre nos passages sur le singe et à les continuer jusqu'à l'heure actuelle, en nous adressant à des souris inoculées avec le même virus, et en proie à une encéphalopathie lymphogranulomateuse inapparente, ainsi qu'il en résulte des essais suivants.

EXPÉRIENCE. — La souris n° 239 est sacrifiée 87 jours après l'inoculation intracérébrale de virus lymphogranulomateux, entretenu par des passages sur le singe. Les souris n°s 199 et 200, inoculées de la même manière, sont utilisées 108 jours après l'infection. Un mélange du cerveau de ces trois animaux sert à préparer une émulsion, qui est inoculée par voie transcranienne au *Macacus cynomolgus* n° 583. Le 15° jour, l'animal titube par intermittence ; deux jours après, on constate un tremblement généralisé. Il se maintient dans cet état jusqu'au 35° jour, date à laquelle on le sacrifie. L'examen histologique révèle des altérations méningées intenses et caractéristiques.

Avec le cerveau de ce singe, on pratique les passages suivants :

M. cynomolgus n° 403, 44° passage, moribond le 7° jour ;
Cynocephalus babuin n° 595, 45° passage, agonisant le

10^e jour ; *Cynocephalus babuin* n^o 611, 46^e passage, quadriplégique le 10^e jour ; *Cynocephalus babuin* n^o 614, 47^e passage, sacrifié malade le 16^e jour.

CONCLUSIONS. — Le phénomène des « neuro-infections mortelles autostérilisables » peut apparaître au cours de la transmission expérimentale de la maladie de Nicolas et Favre de singe à singe, par inoculation du virus lymphogranulomateux dans l'encéphale.

C'est pour remédier aux deux causes d'erreur que réalisent, d'une part, les infections mortelles autostérilisables, et, d'autre part, les cas de résistance acquise ou spontanée à l'infection lymphogranulomateuse de certains simiens, que la réceptivité de la souris est utilisée régulièrement.

A chaque passage, afin de constituer de véritables réserves de virus, des lots de dix souris, inoculées par voie intra-cérébrale, sont conservés en stocks, pour parer à tel événement qui viendrait interrompre le cours des passages simiens.

3^e BACTERIOLOGIE

Sur les frottis et les coupes de névraxe des animaux atteints de la méningo-encéphalite lymphogranulomateuse, on ne rencontre jamais de corps bactériens. Les essais de cultures renforcent encore ce résultat.

Cultures sur milieux ordinaires, milieux au sang, gélose de Sabouraud, etc. — Malgré de multiples essais, elles sont toujours restées négatives.

Culture sur milieu de Dorset, Loewenstein, Pétragnani. — Ces essais ont été effectués par comparaison aux résultats obtenus par M. Pinard, Saenz et Fierher, qui ont isolé une souche de bacille tuberculeux à partir d'un rétrécissement du rectum (réaction de Frei posi-

tive). Nos tubes de cultures,ensemencés avec une émulsion névraxique provenant d'un singe mort de méningo-encéphalite lymphogranulomateuse (passage positif), sont restés stériles malgré une observation prolongée.

Cultures en présence d'organes. — Toutes nos tentatives ayant pour but la multiplication du germe sur cultures cellulaires sont, comme celles de Kurt Meyer, restées sans résultat. Tamura ayant appliqué la méthode de Maitland (culture de virus dans une solution de Tyrode contenant de petits fragments de tissu) affirme avoir réussi la culture *in vitro* du virus lymphogranulomateux. Le résultat des expériences de Mlle Voet ne confirme pas ces travaux.

4° IMMUNOLOGIE. REACTION DE FREI

a) *Valeur antigène du névraxe.* — D'une utilisation journalière dans la réaction de Frei, elle a permis de substituer au pus tyndallisé de provenance humaine, le névraxe des simiens morts de méningo-encéphalite lymphogranulomateuse.

Préparation. — La corticalité du névraxe, siège des lésions principales, est épluchée et émulsionnée dans du sérum physiologique (une partie de matière cérébrale pour trois parties de sérum). Cette émulsion, mise en ampoules de un centimètre cube scellées à la flamme, est tyndallisée deux fois, à vingt-quatre heures d'intervalle, pendant une demi-heure, au bain-marie à 56°.

Epreuve sur l'homme. — Un ou deux dixièmes de centimètre cube injectés, par voie intra-dermique, chez les malades atteints de la maladie de Nicolas-Favre, déterminent entre le 4° et le 8° jours qui suivent, une réaction locale allant de la simple macule à la vésicule. Cette

réaction est spécifique, car elle n'entraîne aucune modification de ce genre chez les témoins. Seules les émulsions de forte valeur antigène sont délivrées par l'Institut Pasteur.

Conservation. — La durée de la valeur antigène ne dépasse pas quelques mois et se conserve mieux à la glacière.

Utilisation. — Elle se fait en injection intra-dermique, ou encore intra-veineuse. L'hémo-réaction étudiée par Hellerström et Wassén, C. Levaditi, P. Ravaut et Maisler, aurait non seulement une valeur diagnostique, mais encore une influence thérapeutique sur les lésions.

Les particularités anatomo-cliniques de la méningo-encéphalite et la valeur diagnostique des antigènes préparés avec le névraxe des animaux, paraissent n'avoir aucun rapport (C. Levaditi, P. Durel et L. Reinié). La quantité de virus que contient l'encéphale peut varier dans des proportions considérables, sur lesquelles le test humain seul nous renseigne.

b) *Sensibilisation de l'organisme du simien.* — Chez les singes infectés, les essais d'intradermo-réaction, de même que les instillations dans le sac conjonctival, ou les injections dans la conjonctive, n'ont été suivis d'aucune réaction locale.

c) *Sérologie.* — Elle a été étudiée de différents points de vue.

Déviation du complément. — Les tentatives effectuées dans le service de C. Levaditi, par Kurt Meyer, à l'aide de différents antigènes : ganglion humain, névraxe de simiens infectés, organes de cobaye, etc., et de différents sérums de sujets humains atteints de maladie de Nicolas-Favre, de sujets sains, de singes infectés, etc., n'ont fourni, malgré leur grand nombre, aucun résultat concluant.

Valeur antigène du sérum de simiens infectés par voie intra-cérébrale. — Cette épreuve s'est montrée constamment négative. Nous nous proposons d'étudier ultérieurement la valeur antigène des leucocytes.

Pouvoir virulicide du sérum. — Ce pouvoir, révélé par C. Levaditi, P. Ravaut, P. Lépine et Mlle R. Schoen, n'est pas constant. Il constitue, avec les expériences relatives aux essais effectués dans le but d'immuniser des simiens par d'autres voies que les inoculations intra-cérébrales, et l'étude du pouvoir virulicide du sérum des sujets humains, un ensemble de faits établis par C. Levaditi et ses collaborateurs, dont voici le résumé :

Etat réfractaire acquis. — Un animal ayant survécu cent treize jours à une inoculation positive intra-oculaire, ou intra-ganglionnaire, de virus lymphogranulomateux, peut acquérir un état réfractaire sinon absolu, du moins assez manifeste à l'égard d'une infection d'épreuve pratiquée par voie transcranienne.

Immunisation active. — Il est difficile de conférer aux singes une immunité absolue à l'égard de l'épreuve intra-cérébrale, si on lui injecte à plusieurs reprises du virus frais dans le tissu cellulaire sous-cutané. Chez ces animaux, de même que pour les malades atteints de la maladie de Nicolas et Favre, le sérum est doué de propriétés virulicides spécifiques, ainsi qu'il découle du tableau III.

CONCLUSIONS. — Ces études sur l'immunité dans la maladie de Nicolas et Favre expérimentale, autorisent C. Levaditi et ses collaborateurs à formuler les conclusions suivantes :

Les singes qui survivent à une inoculation de virus par la voie intra-ganglionnaire, acquièrent un état réfractaire, sinon absolu, du moins assez manifeste à l'égard de l'épreuve intra-cérébrale. Il est difficile de vacciner

les simiens par des injections sous-cutanées de virus lymphogranulomateux frais. Le sérum des sujets humains atteints, depuis un certain temps, de la maladie de Nicolas et Favre, neutralise *in vitro* l'agent pathogène de cette maladie.

TABLEAU III
Pouvoir virulicide du sérum sanguin

ORIGINE DU SÉRUM	INACULATION AU	SORT DE L'ANIMAL	EXAMEN HISTOLOGIQUE	Résultats de la Neutralisation
Singe 334. Forme évolutive.	<i>Cynocephalus</i> babuin 374	Sacrifié le 16 ^e jour	Lésions intenses	Négatif
Singe 155, vacciné sans succès	<i>Cynocephalus</i> babuin 335	Mort le 19 ^e jour	Lésions intenses	Négatif
Singe 332, vacciné partiellement	<i>Cercopithecus</i> callithrix 387	Sacrifié le 31 ^e jour	Absence de lésions	Positif
Mouton vacciné.	<i>Cynocephalus</i> babuin 333	Sacrifié le 32 ^e jour	Lésions manifestes	Négatif
Mouton normal.	<i>Cynocephalus</i> babuin 334	Sacrifié le 32 ^e jour	Lésions intenses	Négatif
Malade (Favre et Nicolas)	<i>Cynocephalus</i> babuin 335	Sacr. le 32 ^e j. n'a jamais été malade	Lésions à l'état de trace	Positif
Malade (bubon chancrelleux).	<i>Cynocephalus</i> babuin 337	Sacrifié le 27 ^e jour	Lésions intenses	Négatif
Homme normal.	<i>Cynocephalus</i> babuin 338	Sacrifié le 34 ^e jour	Lésions manifestes	Négatif

5° HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE (1)

Le virus se conservant mal en dehors de l'organisme, il y a intérêt à le réinoculer le plus rapidement possible à un nouvel animal. C'est dans ce but que C. Levaditi,

(1) La majeure partie de ce chapitre est empruntée au mémoire de C. Levaditi, P. Ravaut, P. Lépine et Mlle R. Schoen (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1932, t. 48, p. 27).

P. Ravaut, P. Lépine et Mlle R. Schoen ont montré la facilité du diagnostic microscopique de la méningo-encéphalite expérimentale du singe, avant l'achèvement des coupes rapides (congélation), ou des préparations

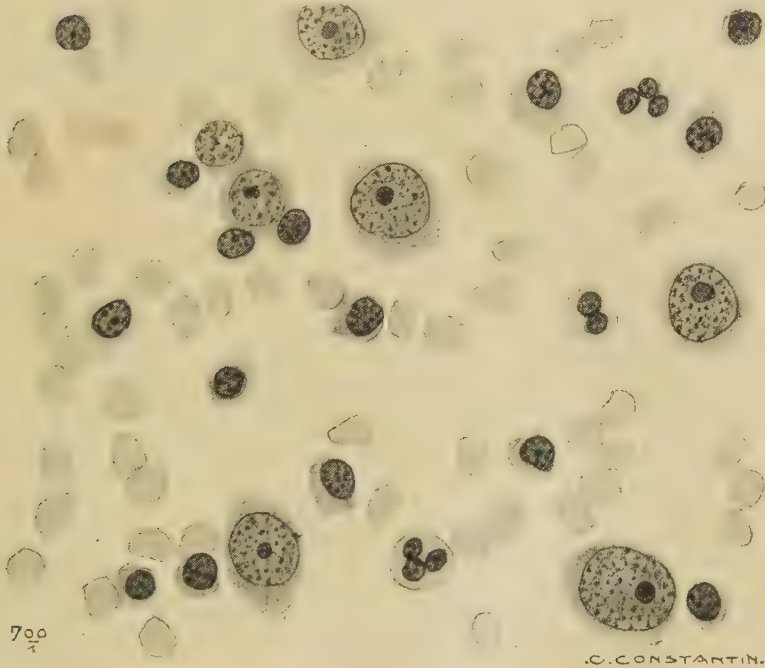


Fig. 5

Macacus cynomolgus 238. Frottis de méninges basales
Hématies, lymphocytes, gros mononucléaires
et débris de cellules nerveuses. Giemsa

colorées après inclusion à la paraffine ; un simple examen des frottis d'écorce cérébrale suffit. On réalise ces frottis en étalant, en couche mince, un petit fragment de méninges et de substance nerveuse sous-jacente, en fixant à l'alcool et en colorant au Giemsa rapide. La

figure 5 montre l'aspect d'un tel frottis. Au lieu de quelques rares noyaux de cellules nerveuses, présents chez les singes normaux, on observe ici des hématies, de gros mononucléaires à protoplasma basophile, de nombreux lymphocytes et de rares cellules plasmatiques.



Fig. 6
Macacus cynomolgus 238
Infiltration polynucléaire et monocyttaire
des méninges septales (écorce antérieure). Giemsa

L'examen des coupes microscopiques n'en est pas moins obligatoire pour préciser la nature et l'intensité des altérations de la maladie de Nicolas et Favre expérimentale.

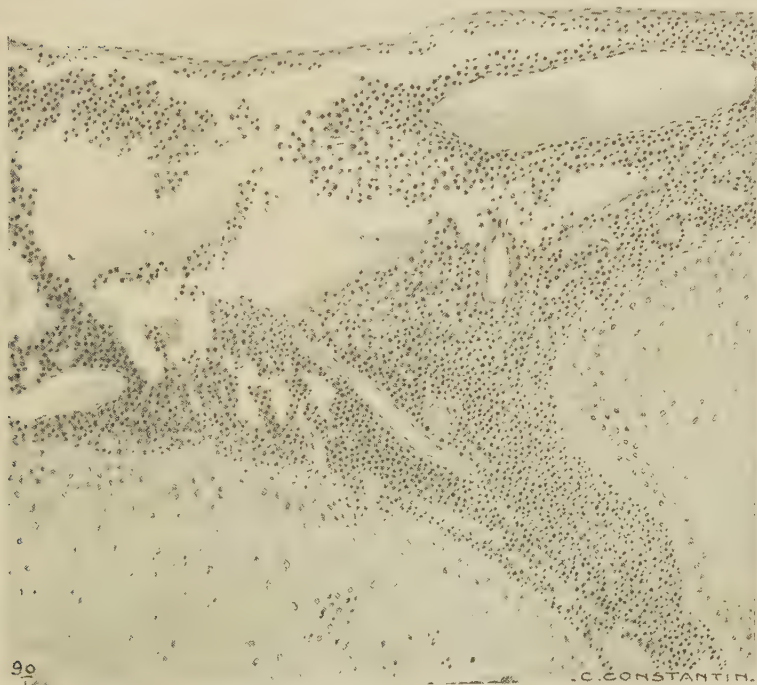


Fig. 7

Macacus cynomolgus 161. Infiltration des méninges cortico-septales
par des monocytes et des cellules granulo-adipeuses
Ecorce postérieure. Hémalin

Les caractères de ces altérations diffèrent suivant qu'il s'agit de cas à évolution rapide (mort de l'animal en cinq à huit jours), ou de singes ayant survécu et que l'on sacrifie (forme inapparente). Dans les cas aigus, il y a prédominance des lésions inflammatoires ; les éléments

polynucléaires et la tendance à la suppuration prévalent. Au contraire, dans les cas chroniques, les modifications histopathologiques revêtent un aspect lymphoïde et néoformatif des plus marqués.

Les méninges des septums sont le siège d'une exsu-



Fig. 8

Macacus cynomolgus 161. Infiltration des méninges des septums par des gros mononucléaires. Noyaux centraux. Giemsa

dation fibrino-leucocytaire intense. Toute la pie-mère est parsemée de globules blancs polynucléaires, constituant, par endroits, de véritables foyers où les leucocytes apparaissent dégénérés, pycnotiques, caryolysés. A cette phase aiguë (fig. 6), succède une autre, où l'on décèle des éléments de la série lymphoïde : lymphocytes, cellules plasmatiques, et surtout gros mononucléaires à

cytoplasma basophile, à noyaux vésiculeux et riches en chromatine, à nucléole volumineux. Ces cellules se vacuolisent progressivement (fig. 7) et s'accumulent autour

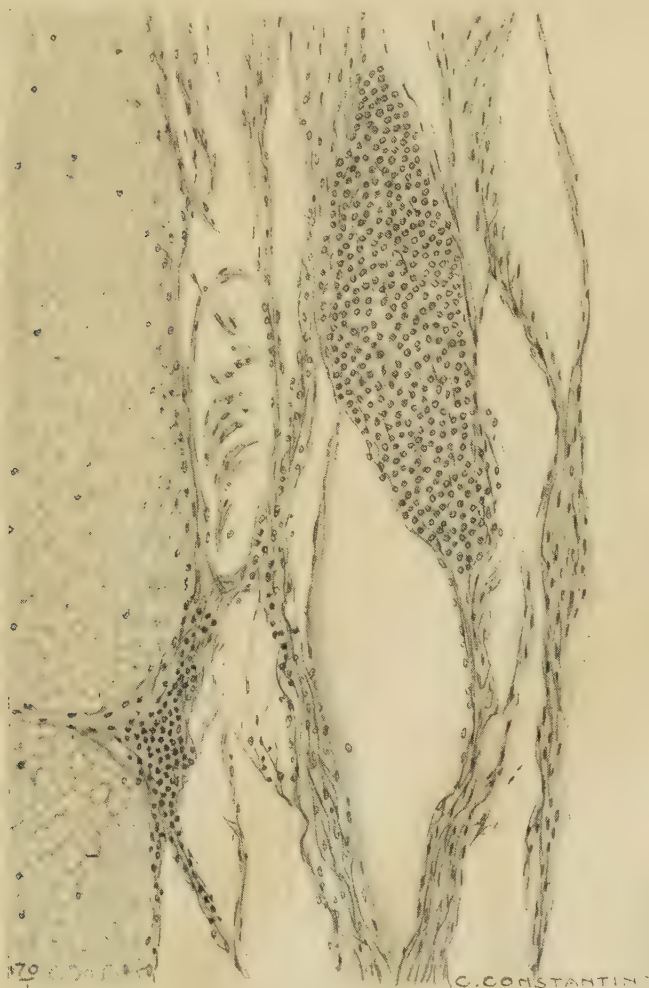


Fig. 9
Macacus inuus 247. Lymphome périvasculaire
au niveau des méninges médullaires. Hémalum

des vaisseaux (fig. 8). Elles renferment des inclusions : masses de chromatine provenant de la pycnose des polynucléaires, et hématies à tous les stades de l'hémolyse intra-cellulaire (formation de pigment hématique). Les monocytes vacuolisés ressemblent à s'y méprendre aux

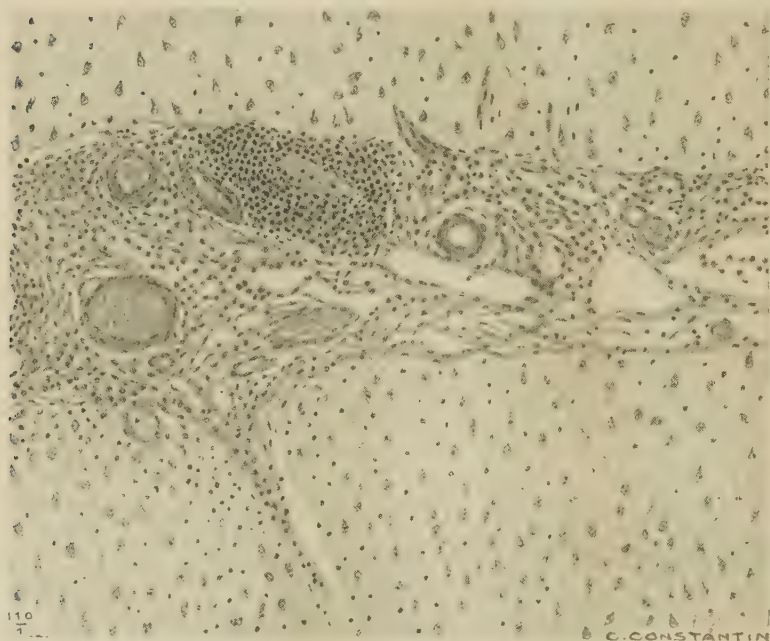


Fig. 10

Macacus cynomolgus 161. Lymphome périvasculaire
au niveau des méninges septales. Ecorce antérieure. Giemsa

cellules granulo-adipeuses que l'on rencontre en abondance dans les foyers d'encéphalite chronique expérimentale (herpès).

Mais, ce qui est frappant et caractéristique, c'est la genèse, autour de certains gros vaisseaux, de véritables petits follicules lymphatiques, lymphomes microscopi-

ques dont l'aspect et l'architecture histologiques ne diffèrent pas de ceux des centres germinatifs des ganglions lymphatiques. Ces follicules (fig. 9 et 10), sont constitués par des lymphocytes et des petits mononucléaires à cyto-

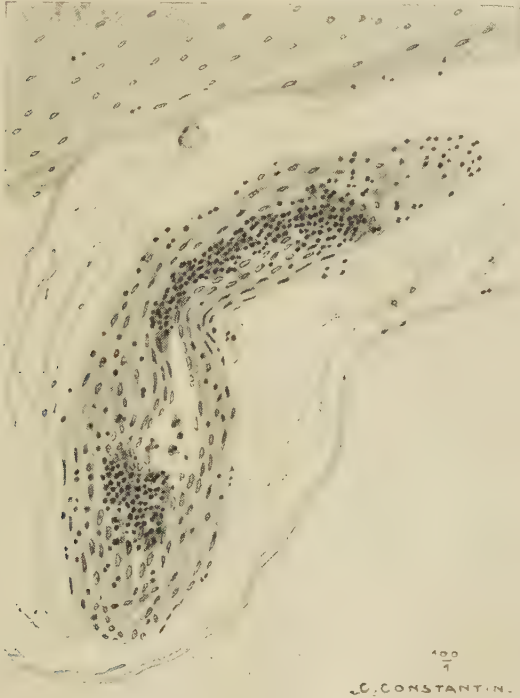


Fig. 11

Macacus cynomolgus 237. Foyers lymphocytaires dans la paroi d'une veine. Corne d'Ammon, Giemsa

plasma basophile. Ils paraissent comporter un stroma fibrillaire dont le réseau a, comme point d'appui, la paroi vasculaire. Souvent ces lymphomes siègent dans la tunique moyenne d'une veine, dont ils soulèvent l'endothélium, et, parfois, le traversent (fig. 11). L'aspect de

ces altérations et la fréquence des caryocinèses leur confèrent un caractère néoformatif ; à rapprocher de celui des ganglions humains atteints de lymphogranulomatose inguinale (fig. 23, 24 et 25). Ainsi que l'ont déjà fait remarquer Hellerström et Wassén (*loc. cit.*), on trouve des deux côtés les mêmes éléments constitutifs et la même disposition cytologique, une preuve de plus en

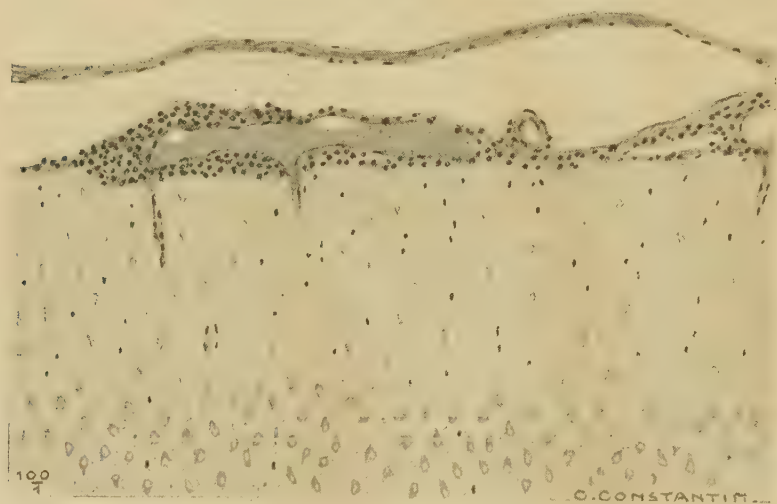


Fig. 12

Macacus cynomolgus 237. Légère infiltration monocytaire dans les méninges corticales. Ecorce antérieure. Giemsa

faveur du caractère étiologique spécifique du virus lymphogranulomateux.

Ces altérations apparaissent également dans la pie-mère corticale, où elles sont souvent disposées par plaques irrégulièrement réparties (fig. 12).

Les plexus choroïdes sont parfois très lésés. Au milieu d'une exsudation séro-fibrineuse qui dilate à l'extrême les ventricules, ces plexus montrent une desquamation des éléments épithéliaux, une infiltration lymphocy-

taire et des follicules lymphatiques périvasculaires (fig. 13). Parfois, cette infiltration se propage sous la paroi du ventricule, qu'elle détache du parenchyme névrauxique, occasionnant ainsi la genèse de cavités plus ou moins confluentes (fig. 14).

Les dépendances des méninges entourant l'hypophyse, le ganglion de Gasser, le chiasma et la partie du



Fig. 13

Cynocephalus batuin 342. Lymphomes périvasculaires au niveau des plexus choroïdes. Corne d'Ammon. Hémalum

nerf optique qui lui est proche, sont le siège de proliférations lymphoïdes semblables à celles de la corticalité et des septums. Les cellules nerveuses de ces organes conservent cependant une intégrité presque absolue.

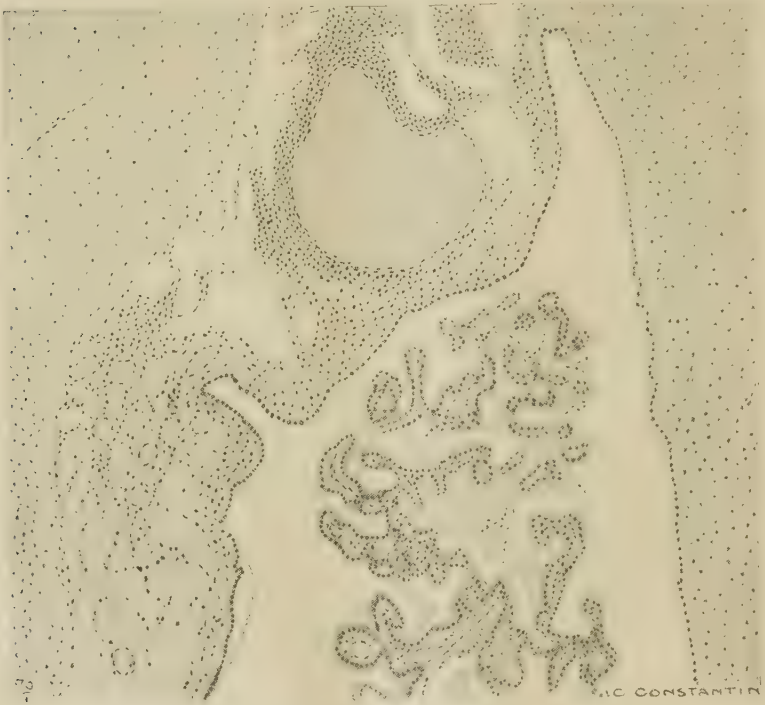


Fig. 14
Cynocephalus babuin 342. Altérations des plexus choroïdes
Formations cavitaires sous-épendymaires. Hémalum

La substance nerveuse proprement dite n'est pas exempte de modifications histologiques. On y rencontre, surtout au voisinage des méninges, soit des manchons périvasculaires monocytaires (fig. 15 et 16), soit de petits foyers d'encéphalite (fig. 17). Ceux-ci sont situés au voi-

sinage des vaisseaux, et sont constitués par des lymphocytes et des éléments mononucléaires d'aspect mésoglique.

Parfois, la substance blanche offre des lésions caractérisées par une dilatation vasculaire et des manchons d'intensité moyenne (fig. 18).

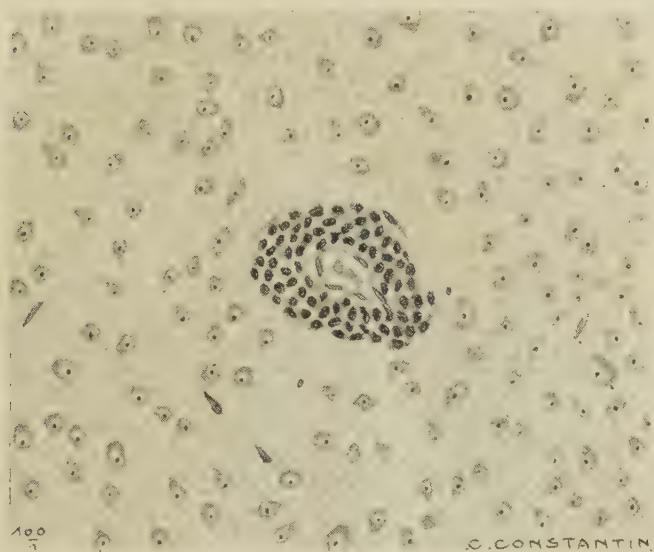


Fig. 15

Macacus cynomolgus 237. Manchon périvasculaire sous-cortical
Ecorce postérieure. Giemsa

Ces altérations méningées et névraxiques intéressent les éléments d'origine mésodermique : pie-mère et vaisseaux. Les cellules nerveuses, au contraire, paraissent conserver leur intégrité morphologique. Quoi qu'il en soit, aucun segment névraxique n'échappe à l'atteinte du virus. En effet, on rencontre les lésions décrites ci-dessus dans toute l'étendue de la corticalité cérébrale, dans les

noyaux centraux, la corne d'Ammon, la protubérance, le bulbe, et, très souvent, dans la moelle épinière. Elles paraissent plus marquées à la base du cerveau et au niveau de la région lombaire de cette moelle.



Fig. 16
Macacus cynomolgus 161
Manchon périvasculaire au niveau de la protubérance. Giemsa

Les *altérations médullaires* sont des plus caractéristiques. Si elles épargnent le parenchyme proprement dit (substance grise des cornes et cordons), par contre, elles se concentrent dans les méninges et les racines. Il s'agit d'une méningite soit à polynucléaires (cas aigus), soit à monocytes (cas chroniques), du même type que celle observée dans l'encéphale. Cette méningite se propage

aux racines, où l'on décèle des lésions de péri et d'endonevrite, avec formation de lymphomes périvasculaires (fig. 19 et 20). Les neurones des ganglions intervertébraux sont exempts de modifications pathologiques.

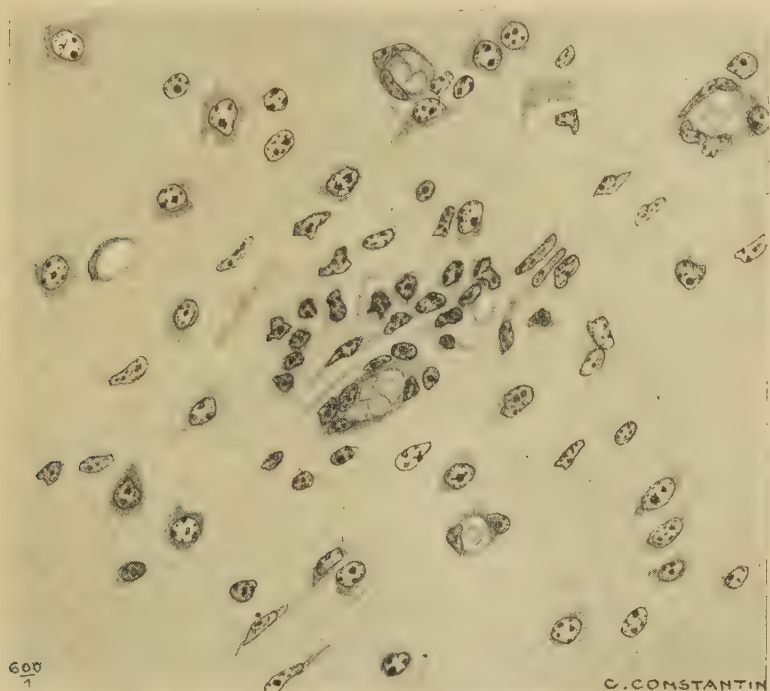


Fig. 17
Macacus cynomolgus 237. Foyer d'encéphalite
Substance blanche de la corne d'Ammon. Giemsa

Nous n'avons jamais rencontré des formations pouvant être rattachées à un type parasitaire quelconque. Cependant, nous avons observé une dégénérescence particulière de la chromatine nucléaire des éléments appartenant à la série lymphocytaire. La chromatine se concentre sur la paroi du noyau, et lorsque celui-ci éclate,

elle se fige sur le bord du cytoplasme (C. Levaditi, *loc. cit.*).

*
**

Ces inclusions intra-leucocytaires sont l'objet d'une

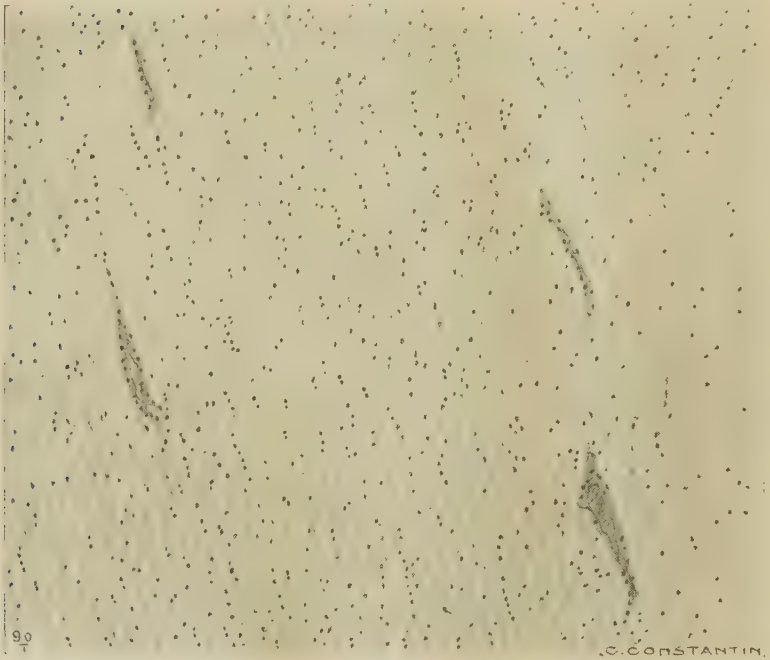


Fig. 18
Macacus cynomolgus 101. Altérations périvasculaires
dans la substance blanche de la corne d'Ammon. Hémalum

discussion. A côté des auteurs qui les considèrent comme étant des débris chromatinien, d'autres, à la suite de Gamma-Favre, pensent qu'il s'agit plutôt de formations parasitaires.

Dernièrement, Miyagawa, Mitamura, Yaoi, Ishii, Nakajima, Okanishi, Watanabe et Sato concluent en ce

sens, à la suite d'une étude histologique de pus d'origine humaine ou simienne, coloré par la méthode de Giemsa.



Fig. 19
Macacus cynomolgus 238. Méningite monocyttaire
et périnévrile radulaire. Moelle lombaire. Giemsa

Les polynucléaires, monocytes et macrophages que représentent leurs figures, contiennent de petites *granulations intra-cytoplasmiques* extrêmement nombreuses.

Cette discussion d'interprétation ne nous semble pas soluble par les méthodes histologiques actuelles.

En outre, nous avons rencontré une espèce particulière de monocytes contenant des *formations globuleuses oxyphiles*, présents également dans les ganglions lymphatiques virulents de certains singes. Nous reviendrons

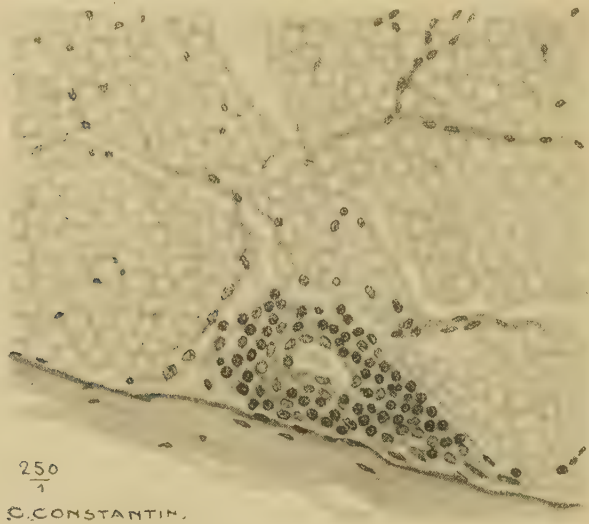


Fig. 20

Macacus cynomolgus 237. Manchon périvasculaire dans une racine postérieure. Moelle épinière. Giemsa

plus loin sur les particularités microscopiques de ces éléments (fig. 27).

*
**

La MICROGLIE, étudiée par G. Hornus et Mlle M. Negru, à l'aide des méthodes histologiques spécifiques de Rio Hortega, présente de profondes altérations.

Modifications morphologiques. — Les premières

modifications de la microglie consistent en une rétraction et un élargissement de ses prolongements, qui deviennent moins abondants. Ces formes amiboïdes de

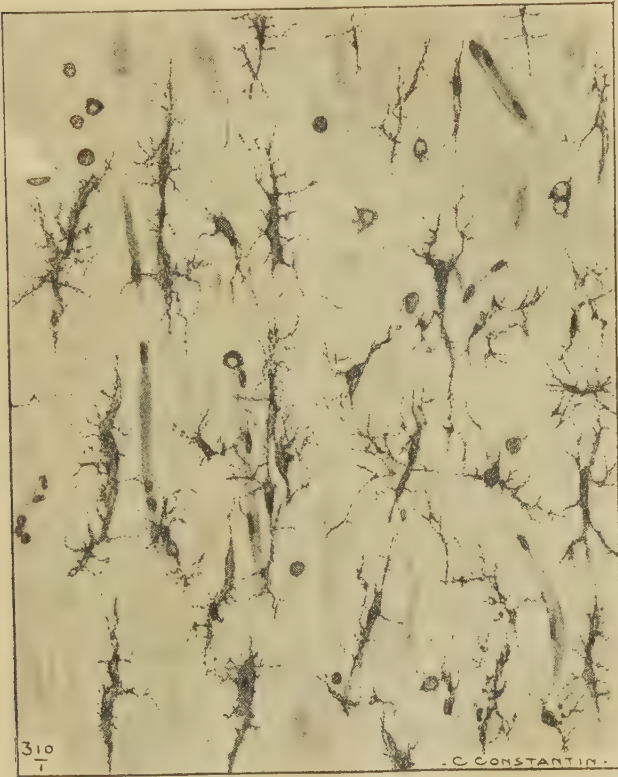


Fig. 21
Macacus cynomolgus 635. Cellules en bâtonnets
dans la région sous-corticale (Rio Hortega)

la microglie sont toujours beaucoup moins abondantes que les cellules en bâtonnets et que les cellules granulo-adipeuses.

Les cellules en bâtonnets ont leur aspect habituel :

noyau foncé, allongé, protoplasme étiré avec quelques épines protoplasmiques, au lieu des arborescences ramifiées de la microglie normale. Elles contiennent peu d'inclusions, parfois quelques granulations argento-philés. Ces cellules en bâtonnets sont d'une abondance

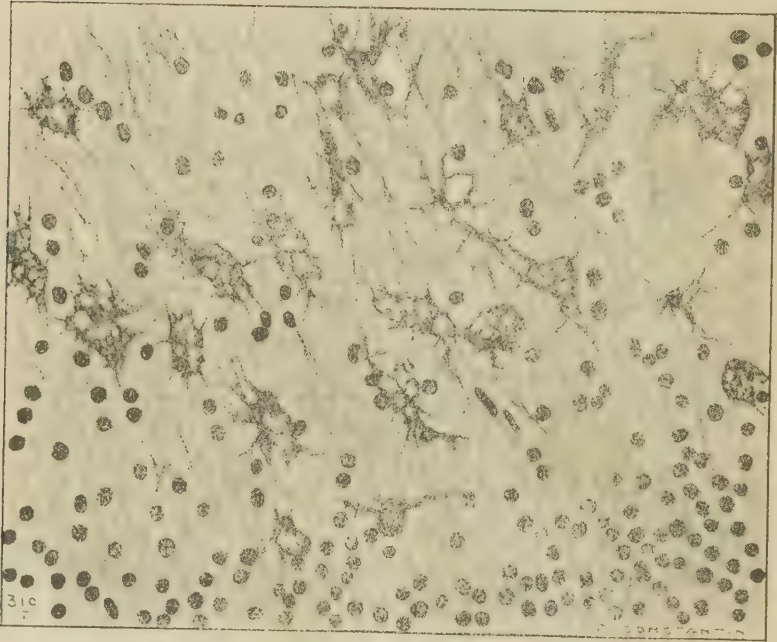


Fig. 20

Cynocephalus babuin 614. Cellules granulo-adipeuses à la limite de la couche granuleuse de la corne d'Ammon (Rio Hortega)

exceptionnelle dans les régions où elles apparaissent (fig. 21).

Malgré cette abondance, il a été difficile de préciser si cette prolifération se fait *in situ* ou à distance. Les auteurs n'ont jamais vu de figures de caryocinèse, mais

dans quelques cas, un noyau en bissac avec un protoplasme encoché. Rarement, deux cellules intimement accolées que séparait seul un fin liséré noir.

La deuxième forme observée est la cellule granulo-adipeuse. Si, dans leur forme typique, cellule en bâtonnet et cellule granulo-adipeuse sont bien différentes, tous les intermédiaires existent. On voit la cellule en bâtonnet se creuser de vacuoles, son noyau devenir arrondi ou lobé, son protoplasme irrégulièrement circulaire. Finalement, la cellule granulo-adipeuse est un élément volumineux à noyau arrondi, à protoplasme creusé de logettes plus ou moins nombreuses et volumineuses (fig. 22).

Outre leurs vacuoles à contenu lipoïdique, un certain nombre de ces cellules contiennent des pigments hématiques. Ces cellules à contenu pigmentaire se voient surtout autour des vaisseaux et dans les couches les plus proches des enveloppes méningées et des parois ventriculaires.

S'il est possible de trouver ces deux formes de la microglie côte à côte, l'une d'elles prédomine toujours, et il est fréquent d'examiner un grand nombre de champs microscopiques où on ne constate qu'un seul de ces deux aspects cellulaires.

Topographie des lésions. — Dans la méningo-encéphalite lymphogranulomateuse du singe, la réaction microglie n'est pas aussi diffuse que dans les encéphalites étudiées de ce point de vue jusqu'à ce jour. Les modifications de cet élément restent limitées, au moins dans les cas examinés, à la substance grise corticale et à la corne d'Ammon.

Au niveau de la corticalité, les cellules en bâtonnets sont de beaucoup les plus nombreuses. Elles n'atteignent d'ailleurs pas la pie-mère. Entre celle-ci et la couche la plus superficielle des cellules pyramidales, apparaît une

zone, claire sur les coupes, que caractérise sa grande pauvreté en éléments cellulaires. Au niveau de la corne d'Ammon, les cellules granulo-adipeuses existent presque seules.

Dans les régions profondes, tels les noyaux gris centraux, la microglie reste normale. Cette topographie un peu particulière de la réaction mésoglique, conduit à penser qu'elle était vraisemblablement secondaire et en rapport avec l'intensité de la méningite (*loc cit.*).

Au total, l'étude de la microglie par la méthode de Rio Hortega révèle des altérations qui sont vraisemblablement en rapport avec la méningite.

CONCLUSIONS. — *Les altérations névraïques provoquées par l'inoculation transcranienne du virus lymphogranulomateux, sans présenter des caractères absolument spécifiques, offrent des particularités permettant de les différencier des lésions déterminées par les Ectodermoses neurotropes (neurovaccin, ou virus herpéto-encéphalitique). Inflammatoires et suppuratives à la période aiguë de la maladie, nettement prolifératives et lymphogènes au stade chronique de l'infection, ces altérations se localisent, de préférence, dans le système mésodermique de l'axe cérébro-spinal : méninges, plexus choroïde, vaisseaux et microglie. Leur étendue varie suivant l'intensité du processus infectieux, sans que, toutefois, les cellules dérivées de l'ectoderme invaginé (neurones) en subissent l'atteinte.*

La lymphogranulomatose névraïque du singe apparaît donc comme une Mésodermose, à opposer aux Ectodermoses neurotropes (neurovaccin, herpès, encéphalite, rage et poliomyélite).

6° REPARTITION DU VIRUS DANS L'ORGANISME DU SINGE

C. Levaditi, P. Ravaut, P. Lépine et Mlle R. Schoen ont étudié la répartition du virus lymphogranulomateux dans l'organisme des singes contaminés expérimentalement. Il importait, en effet, de savoir si le germe se localise exclusivement dans le système lymphatique des régions en rapport avec le point d'inoculation, ou bien s'il se généralise. En d'autres termes, il fallait préciser si la maladie de Nicolas et Favre est une infection intéressant l'ensemble de l'organisme, ou un processus limité au névraxe, après inoculation du virus par voie transcranienne. Voici les résultats de leurs essais expérimentaux.

a) *Virulence du cerveau et du liquide céphalo-rachidien.* — Le liquide céphalo-rachidien, de même que le cerveau des simiens inoculés par voie névraxique, est constamment virulent.

EXPÉRIENCE. — Le *Cynocephalus babuin* n° 363 est inoculé, par voie transcranienne, le 5 juin 1931. Il est sacrifié le dixième jour (lésions positives). Peu avant la mort, on pratique une ponction sous-occipitale et on recueille un liquide céphalo-rachidien trouble, contenant 600 lymphocytes par millimètre cube. Ce liquide est inoculé dans le cerveau du :

Cynocephalus babuin n° 369, le 16 juin 1931. Le sixième jour, l'animal montre de la raideur des membres, du ptosis de la paupière droite et du nystagmus. Le 26 juin, on note de l'incoordination des mouvements et une parésie des membres supérieurs. Le 4 juillet, paralysie complète du bras droit. Mourant le 6 juillet, il est sacrifié le vingtième jour.

Examen microscopique. — Altérations caractéristiques intenses du névraxe.

Le liquide céphalo-rachidien des singes inoculés par voie intra-cérébrale, renferme le virus lymphogranulomateux.

b) Virulence du sang et des organes.

EXPÉRIENCE. — Le *Cercopithecus callithrix* n° 317, inoculé par voie transcranienne le 4 mai 1931, meurt avec des lésions névraïques intenses le quatorzième jour. On prélève le sang du cœur (culture stérile) et les organes ; ceux-ci se montrent dépourvus de germe d'association. Ils servent à préparer des émulsions qui sont injectées dans le cerveau de plusieurs singes. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant (Tableau IV) :

TABLEAU IV
Virulence du sang et des organes
du *Cercopithecus callithrix* n° 317

MATÉRIEL INOCULÉ	SINGE INOCULÉ	SORT DE L'ANIMAL	LÉS-ONS NÉVRAIQUES	RÉSULTATS
Cerveau	Cynocephalus babuin 342	Sacrifié le 9 ^e jour	Lésions intenses	Positif
Foie	Cynocephalus babuin 343	Sacrifié le 20 ^e jour	Lésions intenses	»
Rate.....	Cynocephalus babuin 344	Sacrifié le 23 ^e jour	Lésions intenses	»
Reins.....	Cynocephalus babuin 345	Sacrifié le 23 ^e jour	Lésions intenses	»
Ganglion inguinal	Cynocephalus babuin 347	Sacrifié le 25 ^e jour	Lésions manifestes	»
Moelle osseuse	Cynocephalus babuin 348	Mort le 15 ^e jour	Lésions intenses	»
Sang du cœur	Cynocephalus babuin 346	Sacrifié le 23 ^e jour	Absence de lésions	Négatif

Voici, d'ailleurs, le protocole détaillé des expériences résumées dans ce tableau :

1° *Encéphale du Callithrix* n° 317, inoculé au *Cynocephalus babuin* n° 342 (onzième passage). L'animal devient malade le 25 mai, présente des troubles d'incoordination le 26, est paralysé le 27 ; il est sacrifié agonisant le 28 mai (neuvième jour). Son liquide céphalo-rachidien, stérile, contient plus de 250 éléments figurés par millimètre cube. Son encé-

phale est le siège d'altérations des plus typiques et des plus intenses ;

2° *Sang* inoculé (1 cc. 5, voie intracérébrale) au *Cynocephalus babuin* n° 346. L'animal ne réagit pas à la suite de l'inoculation et reste en bonne santé. Il est sacrifié le vingt-troisième jour. L'examen histologique, pratiqué sur la moelle et les différents segments de l'encéphale, ne révèle aucune lésion ;

3° *Foie*, inoculé au *Cynocephalus babuin* n° 343, qui devient malade le 26 mai, présente progressivement les symptômes les plus typiques et meurt paralysé le 8 juin (vingtième jour). Son encéphale présente des lésions intenses de méningite de la corticalité, de la base et des septums, avec formations lymphoïdes péri-vasculaires. Les mêmes lésions typiques se retrouvent à tous les niveaux du névraxe ;

4° *Rate*, inoculée au *Cynocephalus babuin* n° 344, qui présente, le 26 mai, une incoordination motrice évoluant progressivement. L'animal, paralysé, est sacrifié le 11 juin (vingt-troisième jour). Tout son névraxe présente des altérations intenses et typiques, ainsi qu'une formation de lymphomes périvasculaires ;

5° *Moelle osseuse*, inoculée au *Cynocephalus babuin* n° 348, qui succombe le quinzième jour, après avoir présenté un tableau clinique particulièrement complet, et dont le névraxe offre, à l'examen histologique, des altérations généralisées ;

6° *Ganglion lymphatique inguinal*, inoculé au *Cynocephalus babuin* n° 347. L'animal résiste à l'inoculation et paraît rester en bonne santé. Il est sacrifié le vingtième jour. L'examen histologique de son encéphale montre la présence de lésions généralisées de méningite, particulièrement intenses au niveau de l'écorce cérébrale postérieure et de la moelle, où les altérations s'accompagnent de formation de lymphomes périvasculaires ;

7° *Rein*, inoculé au *Cynocephalus babuin* n° 345. L'animal malade le 28 mai, présente des troubles parétiques musculaires avec raideur, incoordination et steppage. Il est sacrifié le 11 juin (vingt-troisième jour). Son névraxe présente des altérations histologiques typiques.

Ces résultats mettent en lumière un contraste frappant entre la virulence manifeste de tous les organes examinés et l'absence de virus dans le sang, prélevé au moment de la mort, soit quatorze jours après l'inocula-

tion intra-cérébrale. La virulence de la rate, de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques, du foie, du rein (1) montre l'affinité du virus pour tous ces organes, dont la richesse en cellules du système réticulo-endothélial est le lien commun.

CONCLUSIONS. — *Chez le singe inoculé par voie intracérébrale avec le virus de la lymphogranulomatose inguinale, ce virus ne reste pas confiné dans le névraxe. Le foie, la rate, le rein, la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques, prélevés au moment de la mort, se montrent virulents. Par contre, le sang, examiné au même moment, ne paraît pas contenir une quantité suffisante de germes pour conférer la maladie aux simiens réceptifs.*

Toutefois, d'après les expériences de Hellerström et Wassén (août 1931), et celles de Findlay, le sang peut, chez certains simiens, conférer la maladie à d'autres animaux de la même espèce.

Il est évident que ces recherches expérimentales, démontrant la généralisation du virus lymphogranulomateux chez le singe inoculé par voie intracérébrale, apportent une confirmation éclatante aux constatations faites chez l'homme par Ravaut, Boulin et Rabeau en 1924. La maladie de Nicolas-Favre apparaît, au moins à une de ses phases, comme une infection généralisée.

7° MODES DE DISPERSION DU VIRUS DANS LE SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL DES SIMIENS

La discordance entre l'absence du pouvoir pathogène du sang et la dissémination du germe dans le système

(1) Un essai de transmission de la maladie de Nicolas-Favre au moyen de l'urine d'un singe infecté a donné un résultat négatif.

réticulo-endothélial, retrouvée chez le singe, après inoculations intra-splénique, intra-intestinale et intra-péritonéale, nous a conduit à rechercher le virus dans la lymphe et les éléments constitutants du sang.

EXPÉRIENCE. — Le *Cynocephalus babuin* n° 836, infecté par voie intra-cérébrale, avec la souche Kam..., fournit à son agonie 50 cc. de sang, retiré de la veine fémorale, et 15 cc. de lymphe prélevé stérilement par ponction de la citerne de Pecquet.

Le sang, rendu incoagulable par adjonction de 4 cc. d'héparine, est centrifugé un quart d'heure à 8.000 tours. La couche leucocytaire est prélevée, puis lavée trois fois avec du sérum physiologique. Emulsionnés dans une faible quantité de sérum, les globules blancs, indemnes de toute altération cytologique, sont injectés, par voie intra-cérébrale, à trois souris, et déterminent chez deux d'entre elles des lésions histologiques typiques. La lymphe, inoculée à trois souris par la même voie, ne provoque aucune altération microscopique de leur encéphale. Cette expérience met en évidence la présence du germe dans les leucocytes, alors que la lymphe en paraît dépourvue.

EXPÉRIENCE. — Le *Cynocephalus babuin* n° 850, infecté à deux reprises, par voie intra-cérébrale, avec la souche Kam..., est sacrifié sept jours après la seconde inoculation. L'étude histologique de son névraxe révèle des lésions de méningo-encéphalite extrêmement intenses. La lymphe et le sang, prélevé stérilement au moment de la mort, sont traités comme précédemment. Cette fois, le virus est, en outre, recherché dans le plasma et les hématies. Les constatations histologiques faites sur le névraxe des souris inoculées, révèlent l'avidité du plasma et des leucocytes, alors que les hématies et la lymphe, déterminant quelques manchons périvasculaires dans l'encéphale des animaux-test, contiennent peut-être quelques traces de virus.

EXPÉRIENCE. — Le *Cynocephalus babuin* n° 856 est inoculé par voies intra-cérébrale et intra-veineuse. Six jours plus tard, la virulence des composants du sang est éprouvée par passage névraxique à la souris. Aucun d'eux (sang, leucocytes, hématies plasma), n'entraîne de lésion cérébrale chez les animaux injectés. Ce fait prouve incontestablement que le pouvoir pathogène vis-à-vis de la souris, n'est pas inhérent

à la simple inoculation de ces éléments exempts de virus. Le singe est sacrifié, agonisant, douze jours après l'injection. La lymphe, très pathogène, détermine chez toutes les souris inoculées des lésions de méningo-encéphalite très intenses.

Les leucocytes sont tout aussi virulents, bien que le sang total n'entraîne aucune altération histologique. Les hématies et le plasma, par ailleurs, donnent lieu, comme dans l'expérience précédente, à quelques foyers de méningite aiguë et à de rares manchons périvasculaires.

Ce désaccord entre le stérilité du sang total et la virulence incontestable des leucocytes, nous conduit à supposer que, très vraisemblablement, les propriétés virulicides du sérum ont pu masquer le pouvoir pathogène des globules blancs. En fait, de telles propriétés ont été révélées, soit dans le sérum de singes vaccinés partiellement, soit, d'après nos nouvelles constatations, dans le sérum de simiens normaux, ou ayant spontanément résisté à plusieurs inoculations intra-cérébrales. Ces expériences ont été répétées par M. Sullivan et E. E. Ecker, qui ont obtenu des résultats semblables aux nôtres.

CONCLUSIONS. — 1° *La dispersion du virus lympho-granulomateux dans les divers territoires du système réticulo-endothélial des simiens inoculés par voie intra-cérébrale, s'explique par la virulence de la lymphe et des globules blancs du sang ;*

2° *Toutefois, le sang total peut paraître dépourvu de virus, alors que les leucocytes en renferment. Cette discordance s'explique par les propriétés virulicides que peut posséder, même normalement, le sérum de singe.*

Ces résultats expérimentaux rapprochent ce mode de dispersion de celui des germes microbiens visibles, tels que l'a systématisé Noël Fiessinger. Au cours des septiciémies, Gowerts avait constaté une agglutination des germes microbiens auprès des leucocytes et des pla-

quettes (1). Noël Fiessinger et Roger Cattan ont utilisé ce phénomène dans leurs hémocultures ; ils obtiennent de meilleurs résultats en ensemençant, non le sang total, mais la mince couche leucocytaire obtenue par centrifugation du sang citraté. La « Microleucocytoculture », jointe à d'autres constatations expérimentales, révèle bien que, dans le sang circulant, les bactéries ont une tendance manifeste à être accolées aux leucocytes, sans pour cela les détruire (*bactériopexie circulante*). Dans un stade ultérieur, les cellules fixes de l'organisme (histiocytes) agissent de même, et les germes microbiens maintenant dispersés s'accrochent à ces éléments fixes (*bactériopexie fixe*).

Nos constatations montrent que cette seconde phase existe au cours de la maladie de Nicolas-Favre expérimentale. La virulence des organes riches en cellules histiocytaires, et cela quel que soit le mode d'infection utilisé pour contaminer les espèces réceptives, le démontre.

Conclusions

L'inoculation intra-cérébrale du virus lymphogranulomateux détermine, chez les espèces simiennes réceptives, une méningo-encéphalite aiguë ou chronique mortelle, transmissible en série.

Les cas de maladie inapparente, de résistance à l'infection, ou de neuro-infection mortelle autostérilisable, sont exceptionnels.

La valeur antigène du névraxe des animaux infectés, permet la constitution d'un antigène de Frei d'origine simienne (intradermo-réaction et hémoréaction).

(1) C. f. Les recherches de C. Levaditi, 1907.

Le pouvoir virulicide du sérum est la seule modification humorale entraînée par la maladie.

Les lésions histologiques du névraxe, inflammatoires et suppuratives à la période aiguë de la maladie, prolifératives et lymphogènes à la phase chronique, se localisent aux éléments d'origine mésodermique, sans que les cellules dérivées de l'ectoderme en subissent l'atteinte.

Le virus ne reste pas confiné dans le névraxe ; il dépasse la barrière hémato-névraque, et, véhiculé par la lymphe et les leucocytes, va se disperser dans les régions de l'organisme riches en cellules histiocytaïres.

Tous ces faits concordent pour montrer que la maladie névraque du singe est une Mésodermose, s'opposant aux Ectodermoses neurotropes de C. Levaditi.

CHAPITRE IV

MALADIE EXPÉRIMENTALE DES SIMIENS CONSÉCUTIVE AUX INOCULATIONS EXTRANÉVRAXIQUES

Les voies d'introduction du virus lymphogranulomateux dans l'organisme des simiens réceptifs ont été multipliées, non seulement pour réaliser expérimentalement la maladie humaine, mais encore pour étudier le comportement de ce virus vis-à-vis des grands systèmes tissulaires.

Voici l'exposé détaillé de ces nombreuses expériences :

I. — VOIE INTRA-PREPUTIALE

La voie intra-préputiale avait déjà été essayée par Hellerström et Wassén, quand C. Levaditi, P. Ravaut, P. Lépine et Mlle R. Schoen ont réalisé les expériences suivantes, dont les résultats ont été confirmés par Findlay.

EXPÉRIENCE. — Le 28 mai, on inocule du virus provenant du *Cynocephalus babuin* n° 342, sacrifié le neuvième jour, dans le prépuce (face externe) et dans la muqueuse péri-anale du : *Cynocephalus babuin* n° 325. Le cinquième jour, on constate, au point d'inoculation, la présence de deux nodules rouges, violacés, très saillants, situés tout près du sillon balano-préputial. Le lendemain, les nodules s'exulcèrent

et provoquent un léger phimosis. Rien de particulier au niveau de la muqueuse péri-anale. Le 8 juin, le ganglion inguinal gauche est tuméfié ; quatre jours après, adénite bilatérale, ganglions axillaires palpables. Le 22 juin, énorme adénopathie inguinale, du volume d'un gros œuf de pigeon et adénopathie axillaire, (fig. 26). Le nodule préputial s'est résorbé.

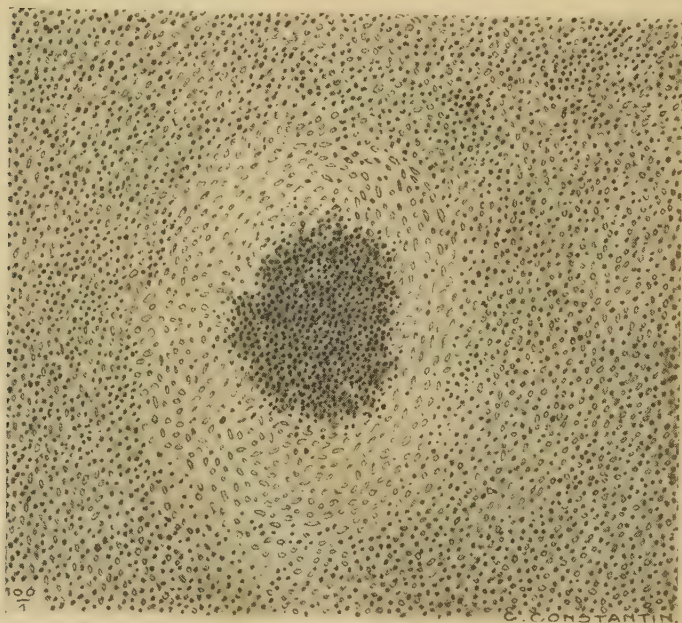


Fig. 23
Maladie de Nicolas-Favre
Ganglion humain. Foyer de nécrose. Hémalun

Recherche du virus dans les ganglions inguinaux. Premier prélèvement, le trente-troisième jour. — Le ganglion excisé sert à préparer une émulsion, qui est inoculée, par voie intracérébrale, au : *Cercopithecus callithrix* n° 388 (le 30 juin). Le treizième jour, l'animal est faible et hésite à se déplacer. Le 14 juillet, parésie généralisée. Sacrifié le quatorzième jour. *Examen histologique.* — Lésions très intenses de l'ensemble du névraxe.

Deuxième prélèvement, le quarante-troisième jour. — Ino-

culatation au *Cynocephalus babuin* n° 349 (le 10 juillet). Le onzième jour, l'animal montre de l'incoordination des mouvements, des tremblements, un nystagmus vertical et de la mydriase. Il est complètement paralysé le quatorzième jour. Agonisant le 25 juillet, il est mort dans la nuit.

Examen histologique. — Lésions très accusées des méninges cérébrales.

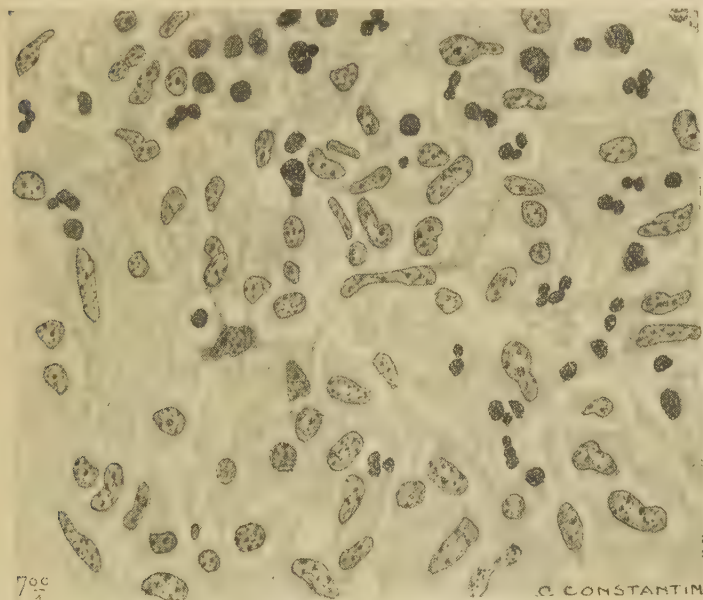


Fig. 24

Maladie de Nicolas-Favre. Ganglion humain. Région voisine d'un foyer de nécrose. Lymphocytes, gros mononucléaires, polynucléaires et cellules à noyaux allongés. Hémalum

Examen microscopique du ganglion prélevé le trente-troisième jour. — La coupe montre les mêmes altérations que celles décrites ci-dessus, et, en plus, de véritables plasmodes, pourvus de 10 à 15 noyaux centraux ou périphériques. Ces plasmodes contiennent, dans leur cytoplasma, des masses chromatiques, lesquelles se résolvent

en des formations aciculaires, franchement oxyphiles (fig. 27).

Le même aspect histologique est réalisé par les ganglions mésentériques des simiens infectés par la voie

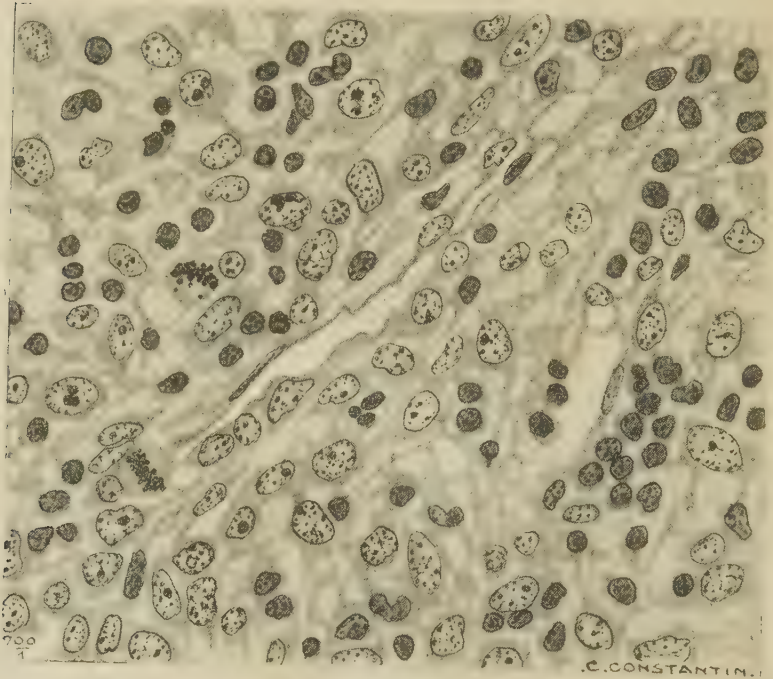


Fig. 25

Maladie de Nicolas-Favre. Ganglion humain. Vaisseau avec hypertrophie et multiplication des cellules endothéliales. Deux cyneuses. Richesse en lymphocytes et en gros mononucléaires. Hémalum

intra-péritonéale. Ces plasmodes, véritables cellules à corps étrangers, nous paraissent dûs à la résorption des matières provenant de la désintégration des cellules inflammatoires de la période aiguë de la maladie de Nicolas-Favre.

EXPÉRIENCE. — Le *Cynocephalus babuin* n° 389 est inoculé, le 15 juillet 1931, par voie intra-préputiale et intra-ganglionnaire (aine gauche) avec du virus provenant du *Cynocephalus babuin* n° 388, sacrifié le quatorzième jour. Treize jours après l'inoculation, on constate chez lui au point d'injection préputial, un nodule dur, de coloration rose, du volume d'un petit pois, et une adénopathie inguinale bilatérale de la taille d'une cerise à droite et d'une noix à gauche. Par ailleurs, les ganglions axillaires sont palpables, les ganglions poplités



Fig. 26
Cynocephalus babuin 325
Inoculation préputiale. Adénite inguinale bilatérale
quarante-trois jours après l'inoculation

normaux. Le seizième jour, le nodule, de forme sphérique, attaché à la peau, mobile sur le plan sous-jacent, offre un pertuis par où s'écoule, à la pression, une goutte de liquide citrin, teinté de sang. On excise le nodule et on en pratique l'examen microscopique.

A cette date, l'adénopathie inguinale gauche, qui va

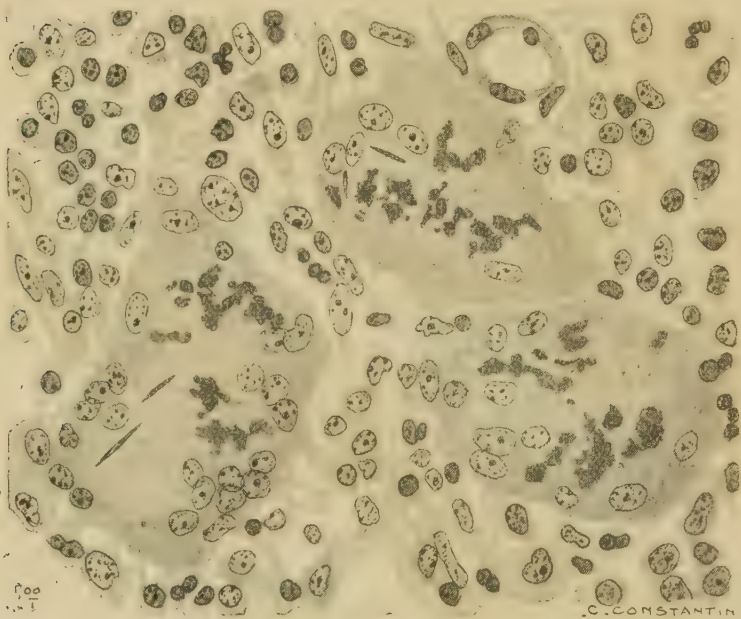


Fig. 27

Cynocephalus babuin 325. Inoculation préputiale. Ganglion inguinal excisé le trente-troisième jour (présence de virus). Trois cellules géantes contenant des formations oxyphiles aciculaires. Unna

persister pendant tout l'été, est bosselée, adhérente aux plans profonds. Une première excision d'un ganglion inguinal est effectuée le 3 novembre 1931, soit cent onze jours après l'inoculation. Le ganglion, manifestement lésé, est inoculé avec succès au *Cynocephalus babuin* n° 447 (mort le dix-neuvième jour). Une seconde extirpation d'un autre ganglion inguinal est pratiquée le 25 novembre, soit le cent trente-troisième jour. L'émulsion ganglionnaire est inoculée, par voie intra-

cérébrale, au *Macacus cynomolgus* n° 453. Aucun trouble apparent. L'animal est sacrifié le cinquante-huitième jour. Absence d'altération névraxique.

Histologie de la sérosité et du nodule

Aspect du liquide (frottis colorés au Giemsa) : très nombreux éléments cellulaires, sans microbes visibles. Ces éléments sont, en majorité, des polynucléaires bien conservés, rarement pycnotiques. On constate, en outre, de rares lymphocytes, et, surtout, des gros mononucléaires à protoplasma basophile et à noyau vésiculeux, pourvu d'un volumineux nucléole. Certains de ces monocytes, dont l'analogie avec ceux décelés dans les ganglions atteints de poradénie expérimentale est frappante, renferment des inclusions (masse chromatique résultant de la pycnose des polynucléaires).

Aspect microscopique du nodule préputial. — L'épiderme, manifestement épaissi, est constitué par des cellules non vacuolisées, et n'offrant aucune tendance à la vésiculisation. La couche germinative est infiltrée par des lymphocytes et des polynucléaires, que l'on retrouve, d'ailleurs, dans les papilles. En profondeur, les vaisseaux sont très altérés. Souvent oblitérés par suite d'une hypertrophie de leur endothélium en état de multiplication mitotique, ils sont entourés de véritables follicules constitués par des monocytes basophiles, des lymphocytes et des rares cellules plasmatiques.

Il résulte de cet essai que l'introduction d'une goutte d'émulsion cérébrale virulente sous la muqueuse préputiale du singe, est suivie d'une lésion locale apparaissant le treizième jour, et offrant l'aspect d'un petit nodule à tendance ulcéralive. La constitution cytologique de ce nodule rappelle, dans ses grandes lignes, celle de l'acci-

dent primitif qui précède l'éclosion de la poradénie inguinale.

II. — VOIE INTRA-GANGLIONNAIRE

Le virus lymphogranulomateux inoculé dans le parenchyme des ganglions lymphatiques inguinaux, y détermine des troubles morbides comparables à ceux de la maladie humaine (C. Levaditi, P. Ravaut, P. Lépine et Mlle R. Schoen).

EXPÉRIENCE. — Le 24 mars 1931, on inocule une émulsion de cerveau virulent du *Macacus cynomolgus* n° 306 (mort sept jours après l'infection sous-duremérienne), dans le ganglion inguinal droit du *Cynocephalus babuin* n° 307. Le 3 avril, on constate une tuméfaction du ganglion inoculé et une polyadénite généralisée. Celle-ci s'atténue par la suite, mais montre une recrudescence manifeste vers le vingtième jour. L'adénopathie progresse, mais l'animal ne semble pas malade. Le 24 avril (soit trente et un jours après l'inoculation), on excise le ganglion inguinal gauche. Après une suppuration éphémère de la plaie opératoire, celle-ci se cicatrise normalement.

Sitôt prélevé, le ganglion sert à préparer une émulsion dans de l'eau salée isotonique, qui est inoculée, par voie intra-cérébrale, au *Cynocephalus babuin* n° 310. L'animal commence à présenter des troubles nerveux le 15 mai, soit vingt et un jours après l'inoculation. Le 16 mai, il montre une paralysie des membres supérieurs et une parésie des membres inférieurs. Mort le vingt-quatrième jour. A la nécropsie, on constate une forte congestion des méninges et un aspect lactescent de la pie-mère, le long des sillons qui séparent les circonvolutions. Ces lésions sont surtout accentuées vers la base du cerveau. Cultures négatives.

L'examen histologique révèle la présence d'altérations caractéristiques de la méningo-encéphalite provoquée par le virus lymphogranulomateux : méningite à monocytes et à polymucléaires du cortex et des septums, lymphomes périvasculaires, cellules granulo-adipeuses.

Le 3 juin (soit soixante et onze jours après l'inoculation du singe n° 307), on excise un nouveau ganglion ; celui-ci sert à préparer une émulsion qui est inoculée, par voie intra-

crânienne, au *Cynocephalus babuin* n° 360. L'animal, en apparence bien portant, est sacrifié le trente-sixième jour.

Examen microscopique : écorce antérieure. — Méningite monocyttaire légère. Même type de lésions au niveau de l'écorce postérieure, de la corne d'Ammon et de la protubérance.

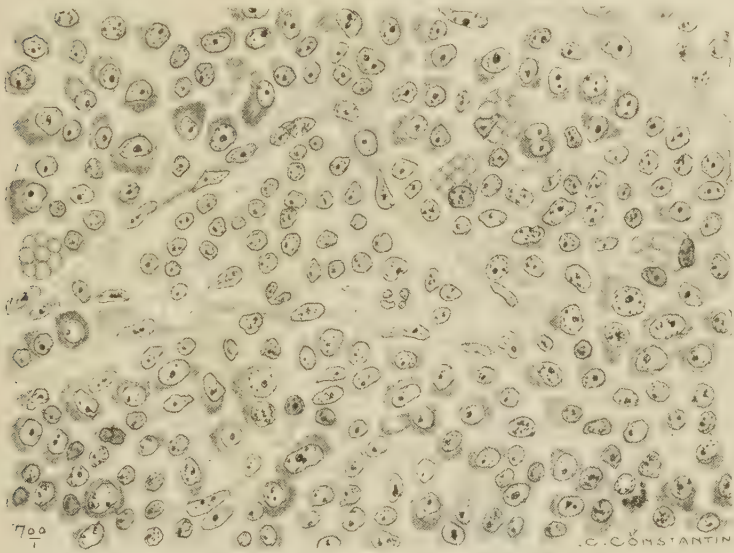


Fig. 28

Cynocephalus babuin 307. Inoculation intra-ganglionnaire. Ganglion inguinal excisé le trente et unième jour (présence de virus). Vaisseau entouré de grosses cellules basophiles et de rares lymphocytes. Deux monocytes mûrifformes contenant des formations globoïdes. Unna

HISTOLOGIE DES GANGLIONS DU SINGE N° 307. — *Pre-
mier prélèvement le trente et unième jour.* — L'aspect
microscopique du ganglion ayant servi à l'inoculation
du singe n° 310 est caractéristique. Le tissu lymphoïde
est en voie de prolifération active. Les vaisseaux des
centres germinatifs montrent une multiplication intense
de leurs endothéliums. Leur entourage immédiat est

constitué par de gros monocytes à protoplasma basophile, à noyau tuméfié et vésiculeux. Les nucléoles, souvent bigeminés, sont volumineux et hyperchromatiques. Par la méthode de Mann, ces nucléoses se colorent intensément en rouge, et donnent l'impression d'inclusions ressemblant à celles décrites par Joest, dans la maladie de Borna. Ces cellules basophiles rappellent celles qui ont été observées dans les lymphomes périvasculaires de la méningo-encéphalite lymphogranulomateuse du singe et dans les ganglions humains. Les cinèses sont extrêmement fréquentes et à toutes les phases de leur évolution. Enfin, on relève, çà et là, des lésions hémorragiques (fig. 28).

Deuxième prélèvement, le soixante et onzième jour.

— Mêmes altérations que celles décrites précédemment avec, cependant, moins de caryocinèses. Présence de pigment brun dans les monocytes et les fibroblastes. En outre, on constate des éléments que C. Levaditi désigne sous le nom de *corps en framboise*, situés surtout au voisinage immédiat des vaisseaux. Ces corps ont un noyau périphérique aplati, et contiennent, dans leur cytoplasme, des formations arrondies, tassées les unes contre les autres, tantôt petites (2 et 3 μ), tantôt plus volumineuses et confluentes. Ces formations, d'aspect hyalin, se colorent en rose par la méthode de Giemsa prolongée, en bleu foncé par la méthode de Mann (ce qui exclut leurs rapports avec les hématies), et en noir par l'hématoxyline ferrique. Les réactions de l'amyloïde sont négatives.

EXPÉRIENCE. — Le 15 mai 1931, du virus provenant du *Cynocephalus babuin* n° 318, sacrifié le douzième jour, est inoculé dans les ganglions des deux aines du *Cynocephalus babuin* n° 331. Le 2 juin, soit le dix-huitième jour, on constate, dans l'aine droite, que les ganglions constituent une masse uniformément dure du volume d'un noyau de pêche. A

gauche, réaction plus intense. Les ganglions forment une masse bosselée composée de petits nodules indurés, dont l'un, particulièrement développé, occupe la ligne médiane. Même état le 12 juin. Vers le trente-huitième jour, on remarque encore un gros ganglion inguinal à droite, mais à gauche l'adénite semble en régression. Les lésions diminuent progressivement ; elles persistent encore le 25 août. L'animal est gardé en observation.

EXPÉRIENCE. — Le 26 novembre 1931, on inocule une émulsion névraque virulente provenant du *Cynocephalus babuin* n° 397 (mort le quatorzième jour, lésions positives intenses), dans les ganglions inguinaux et sous la muqueuse préputiale du *Cynocephalus babuin* n° 273. Le 30 novembre, l'animal est immobile dans sa cage et se déplace avec difficulté. Poils hérissés. Pas de signes d'irritation méningée, aucun symptôme oculaire (absence de nystagmus). Il succombe le douzième jour. Congestion pulmonaire, rate grosse et hypertrophie des ganglions inguinaux, axillaires et mésentériques. Cultures du sang, du cœur et du cerveau : négatives. Les ganglions inguinaux montrent les signes microscopiques d'irritation proliférative décrits antérieurement (Levaditi et ses collaborateurs). Ils servent à préparer une émulsion qui est inoculée, le 9 décembre, par voie intra-cérébrale, au *Macacus cynomolgus* n° 470. Le dixième jour, l'animal montre une exophtalmie de l'œil gauche et une parésie des quatre membres. Il succombe le douzième jour. Cultures négatives. Altérations caractéristiques très intenses du système nerveux.

Recherche du virus dans les ganglions du MACACUS RHESUS. — Levaditi, Ravaut, Lépine et Schoen ont montré que les singes de l'espèce *rhesus* sont manifestement moins réceptifs à l'égard du virus lymphogranulomateux, que les *Cynomolgus* ou les *Cynocéphales*, si l'on en juge d'après le degré de la réceptivité intra-cérébrale. Ils se sont demandé si le *Macacus rhesus* est susceptible de conserver le virus lymphogranulomateux dans ses ganglions lymphatiques.

EXPÉRIENCE. — *Macacus rhesus* n° 467. Le 28 novembre 1931, on inocule du virus provenant des *Cynocéphales* 447 et 397, dans les ganglions inguinaux du *M. rhesus* 467. Le 11 février 1932, on constate une adénopathie axillaire et ingui-

nale manifeste. Un ganglion inguinal est excisé le soixante-quinzième jour après l'inoculation. L'examen histologique ne révèle aucune altération. Une émulsion ganglionnaire est inoculée, par voie intra-cérébrale, au *Macacus cynomolgus* n° 499. L'animal est sacrifié le cinquante-cinquième jour. Aucune lésion histologique.

Le germe ne semble pas cultiver dans les ganglions inguinaux du Macacus rhesus, espèce simienne relativement peu réceptive à l'égard du virus de la maladie de Nicolas-Favre.

CONCLUSIONS. — Ces expériences montrent que l'inoculation du virus lymphogranulomateux dans les ganglions inguinaux, provoque, chez le singe, une adénite inguinale bilatérale apparaissant vers le quinzième jour et d'évolution lente. Les ganglions tuméfiés renferment le germe de la maladie de Nicolas et Favre, douze, trente et un, soixante et onze, et cent onze jours après l'inoculation. Le cent trente-troisième jour il n'est plus possible d'y déceler le virus.

Les lésions histologiques sont prolifératives et constituées par des monocytes basophiles ressemblant à ceux observés dans les ganglions humains et la méningo-encéphalite lymphogranulomateuse du singe.

Ces faits, établis par C. Levaditi et ses collaborateurs, apportent la réalisation expérimentale de la maladie humaine, argument nécessaire pour démontrer que le virus lymphogranulomateux est bien l'agent pathogène de la maladie de Nicolas-Favre.

III. — INOCULATION PAR SCARIFICATIONS CUTANÉES

Hellerström et Wassén ont réalisé cette expérience :

EXPÉRIENCE. — Ils déposent une émulsion virulente sur l'abdomen scarifié largement du *Singe* L. 93.

Les lésions guérissent rapidement. L'animal est sacrifié dix-sept jours après l'infection, sans avoir présenté le moindre symptôme. Le sang, les ganglions axillaires et inguinaux sont prélevés (culture de contrôle négative). L'examen microscopique montre des lésions analogues à celles trouvées dans les ganglions humains au début de leur infection. Le cerveau, le foie, la rate sont indemnes de toute altération.

Une émulsion des ganglions et du sang est injectée, par voie intra-cérébrale et intra-péritonéale, à un *Cercopithecus callithrix*, qui meurt le dixième jour. Le névraxe est le siège de lésions caractéristiques et se révèle pourvu de propriétés antigènes spécifiques.

La maladie de Nicolas-Favre peut donc être transmise au singe lorsque le virus est déposé sur la peau préalablement scarifiée.

IV. — INOCULATION INTRAPERITONEALE

L'inoculation du virus filtrable de la maladie de Nicolas et Favre par voie intrapéritonéale, a été réalisée chez le singe par Levaditi, Ravaut, Lépine et Schoen, et par Hellerström et Wassén. Ces derniers expérimentateurs ont constaté des altérations épiploïques et la présence du germe dans l'exsudat péritonéal, mais ni les auteurs français, ni les chercheurs suédois n'ont révélé de lésions ayant, pour siège, le système nerveux central ou périphérique. Or, en 1933, Jonesco-Mihaesti, Tupa, Badenski et Wisner relatent des expériences tendant à prouver que le germe de la maladie de Nicolas et Favre, administré au singe par voie coelomique, se localise dans le névraxe et y provoque des modifications histologiques offrant plus d'une analogie avec celles qui caractérisent le *tabes* humain. Il s'agit, en l'espèce, d'un processus de *démyélinisation*, intéressant les cordons sensitifs de la moelle épinière (Goll et Flechsig), accompagné de névrite inflammatoire et dégénérative. De telles constatations étaient,

pour le moins, surprenantes. Confirmées, elles modifieraient nos conceptions actuelles sur l'étiologie du *tabes dorsalis*. Au lieu d'être uniquement syphilitique, cette étiologie serait multiple, le virus lymphogranulomateux intervenant, à l'exemple de la syphilis, dans la genèse de la maladie de Duchenne. Qu'en fallait-il penser?

C. Levaditi, frappé par l'existence de lésions médullaires analogues chez des singes vivant en captivité et n'ayant jamais été inoculés, a formulé quelques réserves quant à l'exactitude de l'hypothèse avancée par Jonesco-Mithaesti et ses collaborateurs. Revenant ultérieurement sur la question, Levaditi, Hornus et Schoen ont apporté de nouveaux faits concernant l'existence d'une « leuconévrite » optique, à laquelle peuvent s'associer les fibres sensibles médullaires appartenant aux cordons de Goll et de Flechsig chez des simiens non inoculés. Ils ajoutaient que « cette maladie des singes, du fait qu'elle revêt un caractère épidémique, peut être de nature infectieuse et provoquée par un ultravirus ».

Il fallait cependant reproduire les expériences de Jonesco-Mithaesti et ses collaborateurs, avant de formuler des conclusions définitives au sujet des affirmations des auteurs roumains. C'est ce que C. et J. Levaditi ont entrepris en mai 1933, en procédant de la manière suivante :

TECHNIQUE. — Des singes neufs, appartenant à l'espèce *Macacus cynomolgus*, reçoivent, à plusieurs reprises, par voie intra-péritonéale, 10 cc. d'émulsions cérébrales provenant d'autres simiens morts ou sacrifiés en pleine évolution d'une méningo-encéphalite lymphogranulomateuse expérimentale, confirmée histologiquement. Les souches employées furent *Kamm.* et *Cham.* isolées par Levaditi, Ravaut, Lépine et Schoen, et par Levaditi et Ravaut, souches entretenues par des passages réguliers effectués sur le singe et la souris. Les simiens ont été sacrifiés du sixième au cent quatre-vingt-septième jour. La virulence des organes et du névraxe a été

déterminée par des inoculations dans le cerveau de la souris ; l'étude histologique du système nerveux et des divers tissus est effectuée par des méthodes précises, afin d'établir la topographie des lésions et celle de la dissémination du virus dans l'organisme des simiens. Voici les protocoles de ces essais :

I. — SIMIENS SACRIFIES DU 6^e AU 20^e JOUR

(Période aiguë de la maladie expérimentale)

a) *Macacus cynomolgus* n° 791. — Reçoit, le 25 novembre 1930, 10 cc. d'une émulsion de virus (souche Kamm.), par voie

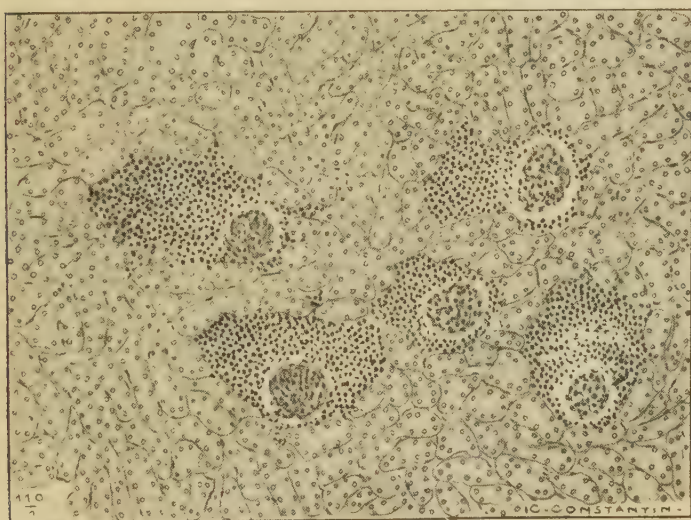


Fig. 29

Macacus cynomolgus 791. Lymphome périglomérulaire

intra-péritonéale. Il est sacrifié le sixième jour. L'inoculation à la souris démontre la virulence de la rate, du foie, et, à un moindre degré, celle des ganglions axillaires et du Poumon.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Foie : petits foyers monocytaires et prolifération des cellules de Kupfer. Rein : périglomérulite à type lymphomonocytaire. La lésion.

ayant comme point de départ l'endothélium du glomérule, se propage le long des tubes excréteurs et offre, dans sa structure cellulaire, plus d'une analogie avec les altérations lymphogranulomateuses des ganglions lymphatiques (maladie expérimentale du singe). L'hypertrophie de l'endothélium glomérulaire provoque une atrésie du glomérule de Malpighi. Ces altérations ont

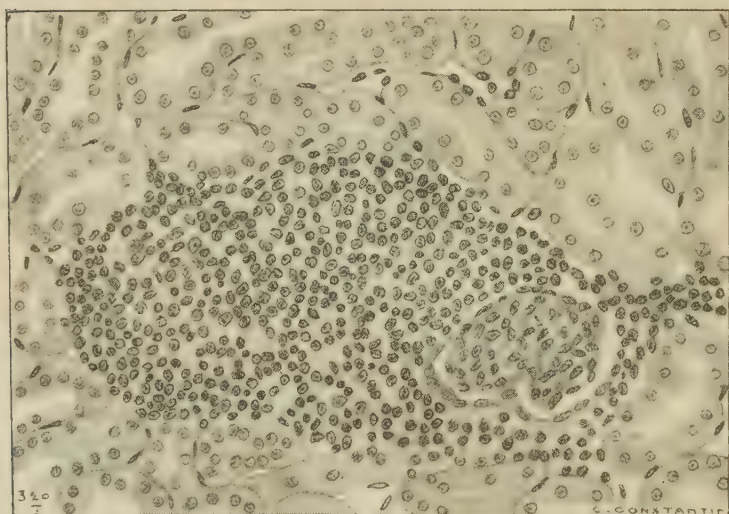


Fig. 30

Macacus cynomolgus 791. Lymphome périglomérulaire. Hématéine

une disposition segmentaire ; elles s'accompagnent de lymphomes périvasculaires (fig. 29 et 30). *Ganglions mésentériques* : foyers de caryolyse dans les centres germinatifs, nombreuses mitoses et richesse en cellules basophiles. *Epiploon* : altérations très intenses, présence de cellules géantes (1), lymphomes périvasculaires, hypertrophie accusée des endothéliums qui tapissent certains

(1) Absence de bacilles tuberculeux.

vaisseaux (fig. 31 et 32). Aucune altération manifeste des ganglions axillaires, de la moelle osseuse, de la rate, du poumon, de l'intestin. Enfin, nulle modification appréciable du système nerveux central et périphérique (fig. 33, 34 et 35).

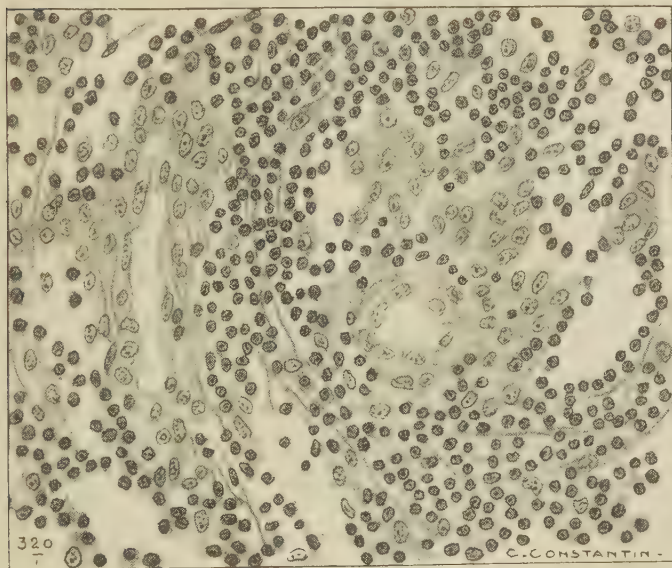


Fig. 31

Macacus cynomolgus 791

Epiploon. Hypertrophie des endothéliums vasculaires
et lymphômes périvasculaires. Bleu de Unna-éosine

b) *Macacus cynomolgus* n° 792. — Même inoculation. L'animal est sacrifié le vingtième jour. L'injection à la souris permet de déceler le virus dans la rate, le foie, et la moelle osseuse.

ETUDE HISTOLOGIQUE. — Foie : Réaction monocytaire périphérique sous-péritonéale. Quelques rares lymphomes

périvasculaires. *Rein* : îlots lymphoïdes périglomérulaires, s'insinuant entre les tubes excréteurs. *Epiploon* : présence de cellules géantes à type myéloplaxique, au centre de foyers riches en monocytes, en plasmocytes et en leucocytes neutrophiles et éosinophiles (fig. 36). *Poumon* : légère congestion. *Intestin* : plaques de Peyer nor-

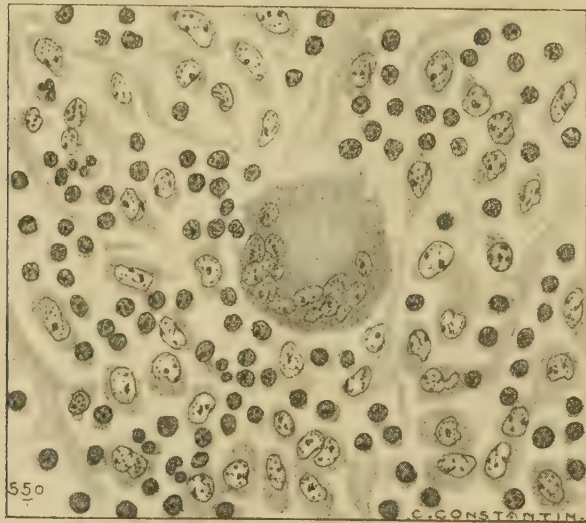


Fig. 32

Macacus cynomolgus 791

Cellule géante entourée de gros monocytes basophiles
et de lymphocytes. Bleu de Unna-éosine

males, mais foyers lymphocytaires sous-péritonéaux diffus. Légères altérations des ganglions mésentériques et de la rate. Enfin, intégrité absolue du système nerveux central et périphérique.

Ces expériences prouvent que du sixième au vingtième jour, le virus lymphogranulomateux de passage, introduit dans la cavité péritonéale du singe, peut être

retrouvé dans la rate, le foie, les ganglions lymphatiques périphériques et la moelle osseuse. Sa pullulation dans l'organisme simien provoque des altérations dont les plus intenses ont, pour siège, le rein et l'épiploon (périglo-

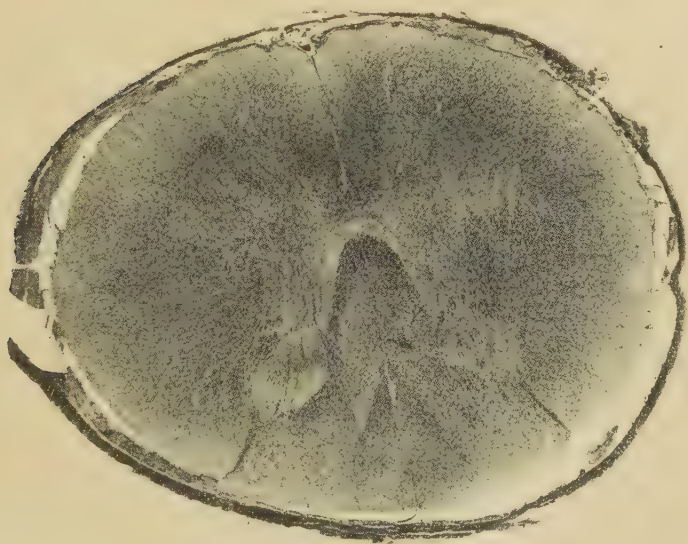


Fig. 33

Macacus cynomolgus 791

Moelle cervicale. Absence de démyélinisation des cordons postérieurs.
Héματοxyline ferrique

mérulite et lymphomes giganto-cellulaires). Cependant, le système nerveux central et périphérique ne participe en aucune façon au processus infectieux, attendu qu'il apparaît exempt de virus et de modifications histologiques apparentes. Que se passe-t-il au-delà du vingtième jour ?

II. — SIMIENS SACRIFIÉS DU 135° AU 187° JOUR
(Phase chronique de la lymphogranulomatose expérimentale)

Trois singes ont servi à cette expérience (1) ; en voici l'histoire clinique et histo-pathologique :

a) *Macacus cynomolgus* n° 680. — Le 29 mai, le 23 juin

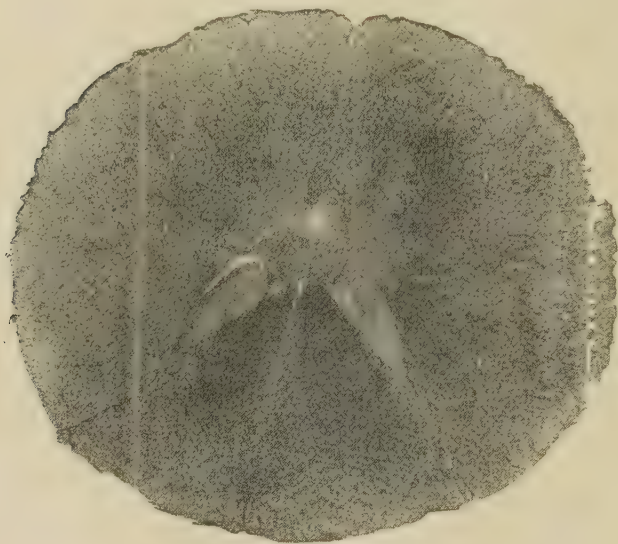


Fig. 34

Macacus cynomolgus 791. Moelle dorsale
Absence de démyélinisation des cordons postérieurs
Hémotoxyline ferrique

et le 22 août 1933, l'animal reçoit, par voie intra-péritonéale, 10 cc. d'émulsion cérébrale virulente (souche Kamm, cinquante-septième et cinquante-huitième passages sur le singe), et le 12 novembre de la même année, une quatrième injection

(1) Nous ne tenons pas compte d'un quatrième animal mort de broncho-pneumonie le quarante-sixième jour ; mentionnons, cependant, que l'examen histologique n'a révélé, chez cet animal, aucune altération splénique, hépatique ou *névraïque*.

de 10 cc. d'une émulsion névraxique de la souche *Cham...* Enfin, le 25 novembre, on lui inocule, pour la *cinquième fois* et par la même voie, la même quantité d'une émulsion cérébrale virulente de la souche *Kamm*. A aucun moment l'animal n'a paru malade ; ses réflexes sont toujours restés normaux. Le singe est sacrifié le 19 janvier 1934, soit 435 jours après la première inoculation de virus lymphogranulomateux. Excepté quelques adhérences spléniques, l'animal ne montre

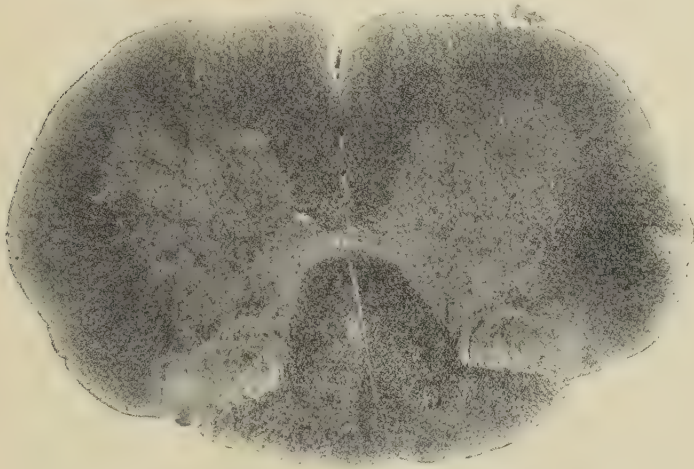


Fig. 35

Macacus cynomolgus 791. Moelle lombaire
Absence de démyélinisation des cordons postérieurs
Hématoxyline ferrique

aucune lésion microscopique des organes. L'épreuve sur la souris prouve la stérilité de tous les tissus examinés, hormis la moelle osseuse fémorale, laquelle, administrée par voie intra-cérébrale à trois souris, a déterminé chez l'une d'elles des altérations lymphogranulomateuses de l'encéphale.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *La moelle osseuse fémorale* est très riche en éléments appartenant à la série myéloïde. *Foie* : petits foyers lymphocytaires autour des vaisseaux porte et sus-hépatiques. *Epiploon* : légers lym-

phomes périvasculaires. Aucune modification microscopique appréciable des autres organes ; *intégrité absolue du système nerveux central et périphérique.*

b) *Macacus cynomolgus* n° 682. — Cet animal a reçu le même nombre d'injections intra-péritonéales des souches lymphogranulomateuses de passage Kamm... et Cham... Le 23 août 1933, le singe paraît moins vif, mais n'offre pas de troubles moteurs manifestes. Le 24 janvier 1934, soit 60 jours

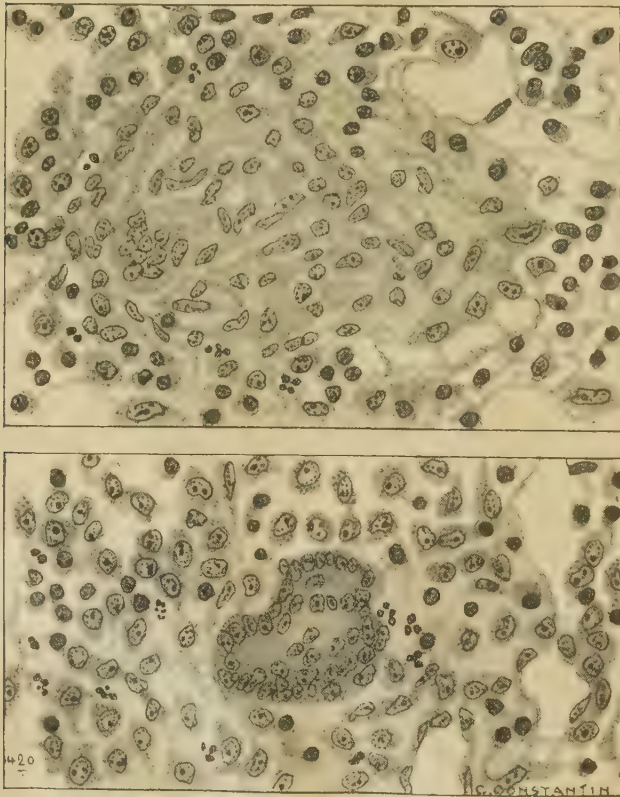


Fig. 36
" *Macacus cynomolgus* 792
Epiploon. Plasmode et cellules géantes
au milieu d'un lymphome. Bleu de Unna-éosine

après la 5^e inoculation infectante, le sujet est amaigri, paraît malade, titube légèrement, mais ses réflexes rotuliens et oculaires sont normaux. Il est sacrifié le 9 février 1934, soit 156 jours après la première injection de virus. L'épreuve sur la souris montre la stérilité totale de tous les organes examinés (encéphale, bulbe et moelle, ganglions axillaires et mésentériques, foie, rate, moelle osseuse).

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Seuls, les *ganglions mésentériques* offrent des altérations microscopiques. On y révèle de l'endartérite oblitérante et des foyers monocytaires, au centre desquels on distingue de grosses cellules géantes, véritables plasmodies avec des inclusions basophiles (1). Ces formations giganto-cellulaires apparaissent surtout au voisinage du hile ganglionnaire ; elles sont entourées de cellules épithélioïdes (fig. 37). *Le système nerveux central et périphérique est exempt de toute lésion microscopique.*

c) *Macacus cynomolgus* n° 681. — Même traitement que les deux simiens précédents. L'animal, parfaitement bien portant, est sacrifié le 14 mars 1934, soit 187 jours après la première inoculation infectante. L'épreuve sur la souris montre la stérilité totale de tous les organes examinés (encéphale, moelle épinière, ganglions axillaires, rate, épiploon et moelle osseuse).

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Intégrité absolue de tous les tissus. Absence d'altérations du cerveau, du bulbe, de la moelle épinière, des nerfs périphériques et des ganglions rachidiens.

Ainsi, lorsque plusieurs souches de virus lymphogranulomateux, entretenues par des passages réguliers sur des simiens et des souris, sont inoculées par voie intrapéritonéale à des singes appartenant à l'espèce éminem-

(1) Ces plasmodies ressemblent à ceux décrits par Levaditi, Ravaut, Lépine et Schoen, dans les ganglions inguinaux de singes inoculés par voie intrapréputiale.

ment réceptive *Macacus cynomolgus*, et que les animaux en général bien portants sont sacrifiés du 135° au 187° jour, on constate ce qui suit :

1° Le virus disparaît de tous les organes, excepté de la moelle osseuse fémorale, où il est décelable à l'état de traces le 135° jour ;

2° Le passage du germe dans l'organisme simien laisse



Fig. 37
Macacus cynomolgus 682
Ganglions mésentériques. Cellules géantes et nécrose
au milieu d'un foyer lymphocytaire. Hématéine

quelques vestiges au niveau du foie et des ganglions mésentériques, se traduisant par des altérations du type granulome simple, ou granulome giganto-cellulaire ;

3° L'infection expérimentale respecte l'intégrité du système nerveux central et périphérique.

*
* *

Il résulte de l'ensemble de nos essais que le virus de la maladie de Nicolas et Favre, inoculé au *Macacus cynomolgus* par voie intrapéritonéale, disparaît du point d'inoculation, pour se disséminer dans l'organisme du singe et se localiser dans la rate, le foie et la moelle osseuse, pendant la première période aiguë ou subaiguë de la maladie (du 6^e au 20^e jour). Cependant, au moment même où ces organes renferment suffisamment de germes pour conférer l'encéphalopathie lympho-granulomateuse à la souris, le système nerveux central reste entièrement à l'abri de la contamination. La barrière hémato-névraque résiste donc efficacement à l'envahissement de l'encéphale et de la moelle épinière par le virus lymphogranulomateux. C'est tout l'opposé de ce qu'il advient lorsque l'inoculation est effectuée dans le cerveau même.

Ultérieurement, le virus tend à disparaître des organes, par suite d'un processus d'*auto-stérilisation*, dont le mécanisme reste à déterminer. Des expériences montreront si cette auto-stérilisation s'accompagne ou non d'état réfractaire et d'apparition de principes virulicides dans le sang.

Un fait est cependant certain : c'est que, *quels que soient le nombre et le rythme des inoculations virulentes intrapéritonéales, le système nerveux central et périphérique est dépourvu de virus et d'altérations microscopiques appréciables*. La lymphogranulomatose expérimentale n'a donc rien de commun avec les véritables

infections neurotropes (herpès, encéphalite, poliomyélite). Son agent pathogène n'offre d'affinité élective que pour le système réticulo-endothélial, peu importe le segment de ce système pris en considération : méninges, plexus choroïdes, microglie, pour l'encéphale et la moelle, foie, rate, ganglions lymphatiques, épiploon, rein, moelle osseuse, pour ce qui n'est pas le névraxe ou ses annexes.

Ainsi l'hypothèse formulée par M. Jonesco-Mihaesti et ses collaborateurs se trouve contredite par l'expérimentation, lorsque celle-ci est réalisée sur un plan qui exclut la confusion entre des lésions dues au virus de la maladie de Nicolas-Favre, et des altérations apparaissant spontanément chez les simiens en captivité.

Le virus syphilitique reste donc, jusqu'à présent, le seul agent étiologique du tabes, conformément à la conception première d'Alfred Fournier, le germe filtrable de la lymphogranulomatose inguinale ne jouant aucun rôle dans l'étiologie et la pathogénie de la maladie de Duchenne (1).

V. — INOCULATION INTRASPLENIQUE

Poursuivant l'étude de la diffusion du virus de la maladie de Nicolas-Favre nous avons, en collaboration avec L. Reinié, recherché l'action et la propagation du virus injecté dans la rate des simiens réceptifs.

EXPÉRIENCE. — Inoculation le 5 avril 1933 du *Macacus cynomolgus* n° 637, par injection intra-splénique, après laparotomie sous-costale gauche, de 2 cc. d'une émulsion virulente. L'intervention est mal supportée. Dès le lendemain,

(1) D'ailleurs, l'intradermo-réaction de Frei, pratiquée chez les tabétiques par Levaditi et Mollaret (*C. R. de la Soc. de Biol.*, T. CXV, 1934, p. 107), avec des antigènes simiens, n'a fourni que des résultats négatifs.

l'animal resté couché au fond de sa cage, sa plaie commence à suppurer et il meurt le quatrième jour. A l'autopsie, l'épiploon est sphacélé, mais la rate offre un aspect normal ; histologiquement, elle est légèrement hyperémiée. Une émulsion de pulpe splénique est injectée dans le cerveau de trois souris qui, sacrifiées le dixième jour, montrent des lésions typiques très intenses.

EXPÉRIENCE. — Le *Cynocephalus hamadryas* n° 501, est inoculé dans la rate, le 15 mai, avec 4 cc. d'émulsion névraïque virulente. La plaie se cicatrise rapidement sans suppuration. Le 5^e jour l'animal maigrit, devient somnolent et faible, se déplace difficilement. Sa température monte à 40°. Huit jours après l'inoculation, la formule sanguine est modifiée ; les hématies passent de 7.600.000 à 5.150.000 et les leucocytes de 13.400 à 20.000. De plus en plus maigre, le simien reste couché au fond de sa cage, dans l'impossibilité de se mouvoir ; il meurt cachectique le 12^e jour. A la nécropsie, la rate et les ganglions lymphatiques satellites sont légèrement hypertrophiés, le foie offre un début de dégénérescence grasseuse.

L'étude histologique révèle que l'encéphale, la moelle et le nerf sciatique sont normaux ; que la rate, hyperémiée, est le siège de petites hémorragies avec dépôts pigmentaires, et, çà et là, de légères accumulations de polynucléaires ; que le foie, en voie de dégénérescence grasseuse, est congestionné (polynucléose intra-vasculaire). Le rein et le poumon sont normaux.

Une émulsion de chaque organe est injectée, par voie intra-cérébrale, à des lots de trois souris, qui sont sacrifiées 10 jours après. L'étude histologique des névraxes de ces souris permet de conclure que la rate, les ganglions spléniques, le foie, la moelle osseuse du singe sont virulents. Le sang l'est très peu, puisqu'il lèse légèrement le cerveau de deux souris sur trois. Enfin, le névraxe se révèle totalement apathogène.

EXPÉRIENCE. — Le 11 octobre, après laparotomie sous-costale gauche, on injecte dans la rate du *Cynocephalus babuin* n° 718, 5 cc. d'émulsion cérébrale virulente. A la suite de cette intervention, il présente, pour tout symptôme morbide, une leucocytose passagère (24.000 au lieu de 20.000 leucocytes lors de l'injection). Vingt jours après l'inoculation, un ganglion inguinal est prélevé. Il n'est nullement altéré ; son émulsion, injectée par voie intra-cérébrale à trois souris, ne détermine chez elles aucune lésion histologique. Le

22 novembre (41^e jour), le singe n° 718 est sacrifié. A l'autopsie, l'estomac et la rate sont entourés d'adhérences fibreuses. Différents organes sont prélevés, afin d'en étudier l'aspect histologique et la virulence.

Dans la rate, les caryocinèses sont nombreuses au centre des follicules de Malpighi ; à leur périphérie, des hématies et des polynucléaires sont visibles entre les lymphocytes. Ces follicules contiennent, en outre, quelques grands macrophages riches en inclusions. Colorées en violet par l'hémalun et en rouge par la méthode de Mann, ces inclusions doivent être rapprochées des corpuscules décrits par Gamna et Favre. Leurs affinités tinctoriales et leur morphologie nous les font considérer plus comme des débris nucléolaires, que comme des images parasitaires. Dans la pulpe rouge, le tissu réticulaire paraît normal, mais son contenu, riche en plasmocytes et en polynucléaires éosinophiles, est, de ce fait, nettement modifié. Le foie est légèrement congestionné, les cellules de Kupffer sont hypertrophiées et les espaces portes riches en lymphocytes. Par ailleurs, l'encéphale, le rein et le pancréas ne présentent aucune altération.

Afin de dépister le virus, une émulsion de chacun des organes (cerveau, ganglion axillaire, foie, rein, muscle, moelle osseuse, sang, poumon et rate) est injectée, par voie intra-cérébrale, à des lots de trois souris, qui sont sacrifiées 10 jours plus tard. L'examen histologique de l'encéphale de ces animaux ne révèle aucune lésion, ce qui semble démontrer que les différents organes étudiés étaient avirulents.

CONCLUSIONS. — 1° On peut conférer au singe la maladie de Nicolas-Favre en inoculant directement le virus dans l'organe splénique ;

2° Par ce mode d'infection, le virus se disperse surtout dans les organes mésodermiques riches en tissu réticulo-endothélial, puisqu'on le décèle dans la rate, qu'il diffuse dans les ganglions lymphatiques, le foie, la moelle osseuse, et même, à un moindre degré, dans le sang, et qu'il respecte le névraxe ;

3° La présence du virus lymphogranulomateux provoque des lésions de la rate, lieu d'inoculation, mais non pas des autres organes, excepté le foie :

4° Un processus d'autostérilisation a lieu, puisque, 41 jours après l'inoculation, il est devenu impossible de dépister le virus dans l'organisme du simien infecté.

VI. — INOCULATION INTRA-INTESTINALE

Comme les précédentes, cette expérience a été réalisée en collaboration avec L. Reinié.

EXPÉRIENCE. — Le *Cynocephalus babuin* n° 717 reçoit, le 11 octobre, 5 cc. d'émulsion cérébrale virulente dans une anse intestinale, après laparotomie latérale droite. Aucun symptôme morbide n'apparaît pendant les 41 jours que dure l'observation. Le 20^e jour, un ganglion inguinal est prélevé ; il ne se révèle ni lésé, ni virulent. Le 23 novembre, l'animal est sacrifié. Son



Fig. 38

Cynocephalus babuin 717. Hypertrophie des plaques de Peyer au point d'inoculation intra-intestinale. Méthode de Giemsa

autopsie montre que l'iléon, sur une longueur de quatre centimètres, est épaissi, congestionné et légèrement induré. A ce niveau, la lumière intestinale est réduite, et tout le long des vaisseaux mésentériques s'étagent de volumineux ganglions.

L'examen histologique de la région intestinale lésée révèle une hypertrophie considérable des plaques de Peyer, lesquelles sont confondues en une même masse lymphoïde qui repousse et même ulcère en un point la muqueuse (figure 38). Ce lymphome est riche en caryocinèses et en volumineux éléments à noyaux plurilobés, rappelant les cellules de Sternberg-Paltauf. La musculuse et la séreuse iléale, de même que les autres segments de l'intestin, sont indemnes. Les ganglions mésentériques offrent les lésions caractéristiques de la maladie de Nicolas-Favre décrite chez le singe. L'examen de la rate révèle de légères altérations du même type que celles du singe n° 718. Les autres organes (névraxe, sciatique, moelle osseuse, ganglions axillaires, foie, poumon, rein et muscles), sont indemnes de toute modification histologique. En utilisant toujours la souris comme test, il est possible de démontrer que seuls les ganglions axillaires, le rein et la moelle osseuse contiennent le virus lymphogranulomateux.

Ces constatations permettent de formuler les conclusions suivantes :

1° *La maladie de Nicolas-Favre peut être conférée au singe par inoculation intra-intestinale ;*

2° *Ce mode d'infection détermine, 41 jours après l'injection, des lésions manifestes de l'anse intestinale injectée et des ganglions mésentériques ;*

3° *Au moment où l'on sacrifie l'animal, le virus ne peut être décelé dans ces deux organes, alors que la rate, la moelle osseuse et le rein sont virulents.*

VII. — INFECTION PERIANALE ET INTRA-GANGLIONNAIRE

EXPÉRIENCE. — Le premier essai est réalisé par C. Levaditi, P. Ravaut et Mlle Schoen, le 22 décembre 1931, qui ont injecté une émulsion névaxique provenant du *Macacus cynomolgus* n° 470 dans les ganglions inguinaux et la muqueuse

périanale du *Cynocephalus babuin* n° 474. Le 29 décembre, on constate une hypertrophie ganglionnaire d'intensité moyenne. Le 25 janvier, soit 34 jours après l'inoculation, on excise un ganglion inguinal (altérations prolifératives intenses), que l'on inocule, par voie intracérébrale, au *Macacus cynomolgus* n° 421. Le 5^e jour, l'animal se heurte aux obstacles ; ses pupilles sont dilatées, les réflexes pupillaires atténués. Le lendemain, on note de la mydriase et une incoordination des mouvements. Le 3 février, salivation abondante, paralysie généralisée, nystagmus. Sacrifié mourant le 9^e jour. Cultures négatives. Altérations caractéristiques et intenses du névraxe.

EXPÉRIENCE. — Une émulsion cérébrale virulente de la souche *Kam...* est injectée, le 22 décembre 1931, au *Cynocephalus babuin* n° 474, dans la muqueuse anale et les ganglions inguinaux. Après une semaine, ces derniers s'hypertrophient, l'adénopathie se généralise aux autres groupes ganglionnaires et persiste plusieurs mois. Pendant toute la durée de l'observation, la région anale a conservé un aspect parfaitement normal. Ce singe était pourtant infecté, puisque 34 jours après l'inoculation, un ganglion inguinal droit prélevé, a déterminé (par injection intracérébrale), chez le *Macacus cynomolgus* n° 421, une méningo-encéphalite mortelle caractéristique. Plus tard, à deux reprises (le 13 mai et le 16 novembre), l'animal est réinoculé par voie inguinale, sans que les adénopathies, ni le canal anal subissent de modifications.

819 jours après la première inoculation, l'animal est sacrifié ; à son autopsie, il est impossible de trouver des lésions anales, rectales ou pelviennes. D'ailleurs, toute trace de virus a disparu de l'organisme, puisqu'une émulsion de moelle osseuse, habituellement l'un des derniers réservoirs du virus, injectée par voie intra-cérébrale à deux souris, n'entraîne aucune modification histologique du névraxe.

Au total, l'infection lymphogranulomateuse, conférée par voie anale et ganglionnaire, ne provoque, chez le singe, aucune lésion macroscopique de l'anus et du rectum (819 jours d'observation).

VIII. — INFECTION DE LA MOELLE OSSEUSE

Le *Macacus cynomolgus* n° 285 reçoit une émulsion virulente dans le condyle interne du fémur gauche. Il est sacrifié

le 94^e jour, après être resté parfaitement normal. L'examen histologique de son encéphale révèle quelques rares lymphomes de la corticalité, et pourtant le névraxe, de même que la moelle osseuse fémorale, paraissent dépourvus de virus, puisqu'ils ne confèrent pas la maladie par passage intra-névralique à la souris. Par contre, le ganglion inguinal gauche en contient quelques traces ; en effet, une émulsion ganglionnaire a déterminé des lésions encéphaliques caractéristiques à l'une des trois souris auxquelles elle a été administrée.

La lymphogranulomatose inguinale peut donc rester inapparente, lorsqu'elle est transmise au singe par injection de virus dans la moelle osseuse.

IX. — INFECTION ARTICULAIRE

Le 13 février, le *Macacus cynomolgus* n° 822 reçoit une émulsion virulente en injection articulaire et péri-articulaire du genou gauche. Dès le lendemain, apparaissent des signes d'arthrite inflammatoire aiguë, progressivement croissants. L'animal meurt le 18^e jour. A la nécropsie, les fongosités et le liquide articulaire sont très abondants (1). Le liquide articulaire détermine, chez trois souris, la méningo-encéphalite lymphogranulomateuse caractéristique, tandis que l'émulsion faite avec les fongosités se révèle dépourvue de virus.

Il en résulte que la maladie, se traduisant par une arthrite virulente, peut être conférée au singe par inoculation intra-articulaire.

X. — INFECTION INTRA-URETHRALE

Après de légères scarifications de l'urèthre, le *Macacus cynomolgus* n° 821 reçoit, pendant trois jours consécutifs, des injections intra-uréthrales virulentes. Il reste normal pendant 76 jours, sans adénophtie, ni réaction locale. Sacrifié à cette date, l'autopsie ne révèle aucune altération de l'urèthre, de la vessie, des ganglions tributaires et du névraxe.

(1) La culture révèle la présence d'un streptocoque non virulent pour la souris.

XI. — INFECTION INTRA-NASALE

Le *Cynocephalus babuin* n° 829 reçoit, par instillation intranasale, 1 cc. d'émulsion virulente, pendant trois jours successifs. Observé pendant 70 jours, il n'a jamais présenté la moindre altération du nez, du pharynx, ni aucune adénopathie cervicale.

CONCLUSIONS. — *L'ensemble de ces constatations permet de conclure que le virus lymphogranulomateux est pathogène pour le singe, lorsqu'il est injecté dans les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse, ou une articulation, alors qu'il paraît dépourvu de toute action sur les muqueuses anales, nasales et uréthrales.*

XII. — VOIE INTRA-VEINEUSE

C. Levaditi et Nicolau ayant montré que le virus neurovaccinal, inoculé dans les veines, se localise dans le cerveau, si l'on a soin de traumatiser celui-ci par une injection *in situ* de bouillon ou d'eau isotonique, C. Levaditi et ses collaborateurs ont réalisé une expérience analogue avec le germe de la maladie de Nicolas et Favre.

EXPÉRIENCE. — Le 15 mai 1931, on centrifuge légèrement une émulsion virulente préparée avec le cerveau du *Cynocephalus babuin* n° 318, sacrifié le onzième jour. Cette émulsion est inoculée, à la dose de 3 cc., dans les veines du *Cynocephalus babuin* n° 328, en même temps que l'on pratique, chez le même animal, une injection intracérébrale de 2 cc. de bouillon ordinaire. L'animal est sacrifié le cinquante-cinquième jour. Cultures du cerveau et du sang du cœur : *négatives.*

Examen microscopique. — Aucune altération du système nerveux et des organes.

Cette expérience montre que le virus de la maladie de Nicolas-Favre, introduit dans la circulation générale, ne

se localise pas dans le névraxe, même si celui-ci a subi un traumatisme préalable, la barrière hémato-névraque lui restant infranchissable.

XIII. — VOIE INTRA-NERVEUSE PERIPHERIQUE

C. Levaditi, P. Ravaut, P. Lépine et Mlle R. Schoen ont montré comment se comporte le germe lymphogranulomateux, lorsqu'il est injecté dans un nerf périphérique, tel le sciatique.

Expérience. — Une émulsion virulente provenant du *Cynocephalus babuin* n° 318, est inoculée, à la dose de 0,5 cc., dans le nerf sciatique gauche du *Cynocephalus babuin* n° 330. L'animal, en parfaite santé, est sacrifié le quarante et unième jour.

Examen histologique. — Aucune lésion du système nerveux central, du sciatique et des ganglions rachidiens correspondants.

L'essai montre que le virus ne chemine pas le long des nerfs périphériques pour atteindre l'axe cérébro-spinal. Cette absence de neuroprobasie, confirmée par Findlay, constitue une nouvelle dissemblance entre ce virus et ceux des Ectodermoses neurotropes.

XIV. — VOIE OCULAIRE

L'inoculation cornéenne ou intra-oculaire du virus lymphogranulomateux, a été réalisée par C. Levaditi et ses collaborateurs.

1° *Cornée. Expérience.* — Une émulsion épaisse de cerveau du *Cynocephalus babuin* n° 342, sacrifié le neuvième jour, est inoculée par scarification au *Cynocephalus babuin* n° 323. Aucune réaction cornéenne (absence de kératite) pendant toute la durée de l'expérience (vingt-cinq jours).

2° *Globe oculaire. Expérience.* — Du virus provenant du

Macacus cynomolgus n° 306, mort le septième jour, est injecté dans la chambre antérieure et dans l'humeur vitreuse de l'œil du *Cynocephalus babuin* n° 307, le 24 mars 1931. Le sixième jour, on observe du larmolement et une kératite manifestes. Le 2 avril : iritis intense sans suppuration ; le lendemain, iridochoroïdite et exsudation trouble dans la chambre antérieure, photophobie, sans kératite suppurative. Le 10 mai, kératite chronique à la partie inférieure de la cornée. Le 22 mai, M. Morax examine l'animal. Il constate une atrophie de l'œil droit, une hypotonie oculaire et une opacité de la cornée (segment inférieur) ; pupilles contractées, iris épaissi. Le même état se maintient jusqu'au 17 août, date à laquelle l'animal est sacrifié.

Il résulte de ces expériences que l'*inoculation du virus lymphogranulomateux à la cornée, préalablement scarifiée, ne détermine pas de kératite chez le singe. Par contre, injecté dans la chambre antérieure et dans l'humeur vitreuse, il provoque une opacité partielle de la cornée et des signes d'iridocyclite, suivie d'une atrophie du globe oculaire.*

*
**

Conclusions

L'inoculation intrapréputiale du virus lymphogranulomateux détermine, chez le singe, un accident local d'aspect nodulaire, à tendance ulcéralive, suivi d'une polyadénite inguinale et axillaire. Le germe peut être décelé dans les ganglions de l'aîne pendant une centaine de jours. Ultérieurement, ces ganglions se stérilisent.

Ce fait constitue la réalisation expérimentale de la maladie de Nicolas-Favre ganglionnaire.

Le germe est pathogène pour les espèces simiennes inférieures, lorsqu'il est, soit déposé sur la peau de l'abdomen préalablement scarifiée, soit inoculé dans les ganglions inguinaux, le péritoine, la rate, l'intestin, la

moelle osseuse, l'œil, ou une articulation. Il apparaît dépourvu d'action locale sur la cornée ou les muqueuses uréthrale, anale et nasale (chez le Chimpanzé, espèce plus réceptive, C. Levaditi, Mollaret et Reinié ont pu réaliser expérimentalement la *rectite lymphogranulomateuse*).

Cet ultravirus détermine des lésions au point d'inoculation et au niveau des organes lymphopoiétiques directement tributaires. Le germe disparaît du lieu d'injection, pour se disperser dans le conjonctif histiocytaire (système réticulo-endothélial), qui est un dérivé du mésoderme.

Après inoculation intracérébrale, la barrière hémato-méningée n'empêche pas la dissémination du virus dans le reste de l'organisme, alors que pour toute autre voie d'inoculation, cette barrière réalise une protection efficace du système nerveux central.

Cette absence de neurotropisme, jointe au défaut de neuroprobasie et d'affinité cornéenne, oppose à nouveau la maladie de Nicolas-Favre aux *Ectodermoses neurotropes*, et ne permet, de ce fait, aucun rapprochement avec le *Tabes dorsalis*.

Ces conclusions renforcent celles du chapitre précédent ; elles montrent que l'ultravirus de la maladie de Nicolas-Favre se comporte comme les germes visibles. Il subit, pour se généraliser à tout le conjonctif histiocytaire, les deux phases des bactériopexies circulante et fixée décrites par Fiessinger. Ce fait montre que la maladie de Nicolas-Favre, rangée par Oberling et Guérin, au nom d'arguments anatomo-pathologiques, parmi les réticulo-endothélioses, réalise la transition entre cette classe de maladies et les infections microbiennes.

CHAPITRE V

RÉCEPTIVITÉ

DES DIFFÉRENTES ESPÈCES ANIMALES

(Souris — Cobaye — Lapin — Chien — Chat, etc.)

Moins systématisées que les expériences ayant pour but d'étudier la maladie expérimentale de l'espèce si-mienne, les faits établis pour montrer la réceptivité de ces différents animaux ne permettent pas moins de conclure aux mêmes affinités tissulaires du virus lympho-granulomateux.

SOURIS

C. Levaditi, P. Ravaut, P. Lépine et Mlle R. Schoen ont montré la réceptivité de la souris blanche à l'égard du virus lymphogranulomateux, dès leurs premiers essais réalisés comparativement à la persistance du *Toxoplasma cuniculi* (Levaditi, Sanchis Bayarri, Lépine et Schoen), de l'*Encephalitozoon cuniculi* (Levaditi, Nicolau et Schoen), du virus récurrentiel (Buschke et Kroö, Levaditi et Anderson), etc., dans le névraxe de cette espèce animale.

Leurs travaux ont été vérifiés par Findlay, E. Wassén, qui révèle la valeur antigène des encéphales de souris, F. Koch, von Ham et Lichtenstein, et enfin Miyagawa, Mitamura, Yaoi, Ishii et Okanishi.

I. — RÉCEPTIVITÉ DE LA SOURIS

MALADIE EXPÉRIMENTALE

Expérience. — Le 5 juin 1931, on prépare une émulsion avec des fragments d'écorce cérébrale du *Cynocephalus babuin* n° 351, mort le septième jour. Cette émulsion est inoculée, par voie intracérébrale, à des souris numérotées de 1 à 5.

Souris n° 1, en apparence bien portante, est sacrifiée le cinquième jour.

Examen histologique du cerveau. — Méningite corticale en plaques constituée par des lymphocytes et de gros mononucléaires. Altérations analogues au niveau des plexus choroïdes. Une émulsion cérébrale est inoculée, par voie transcrânienne, au *Cynocephalus babuin* n° 366 (10 juin). Le dixième jour, l'animal paraît malade, refuse de manger. Le 26 juin, il est couché agonisant. Mort le seizième jour.

Cultures du cerveau et du sang du cœur : *négatives*.

Examen microscopique. — Altérations très intenses et caractéristiques du cerveau, de la protubérance et de la moelle épinière.

Souris n° 2, sacrifiée le vingt-deuxième jour (en apparence bien portante).

Examen histologique. Cerveau. — Lésions intenses des plexus choroïdes, prolifération des éléments épendymaires, infiltration monocyttaire, manchons périvasculaires.

Rate. — Hyperémie intense et accumulation de pigments hématiques.

Le cerveau de cette souris sert à préparer une émulsion qui est inoculée, le 27 juin, par voie intracérébrale au :

Cynocephalus babuin n° 383. — Le troisième jour, on constate des crises épileptiformes (convulsions violentes, salivation). Le 1^{er} juillet, faiblesse musculaire. Le 4 juillet, chaque fois que l'animal est sorti de sa cage, une nouvelle crise épileptiforme se déclare. Membres écartés et raidis, secousses myocloniques. Ces accès surviennent dès que l'on excite l'animal. Le singe est sacrifié le seizième jour. Cultures du cerveau et du sang du cœur : *négatives*.

Examen histologique. — Altérations caractéristiques du névraxe.

La rate et le sang du cœur de la même souris, mélangés, sont inoculés, par voie intracérébrale au :

Cynocephalus babuin n° 384. — Le troisième jour, l'animal est pris, par intermittence, de tremblements et de grincements de dents. Le quatrième jour, crises épileptiformes, pendant lesquelles les membres antérieurs sont contracturés. Salivation, agitation, incoordination des mouvements. Le septième jour, faiblesse musculaire. Le singe est sacrifié.

Examen histologique. — Altérations caractéristiques du névraxe.

Souris n° 3, sacrifiée le vingt-deuxième jour (en apparence bien portante).

Examen histologique du cerveau. — Altérations intenses, localisées dans les plexus choroïdes et dans la substance nerveuse, au contact des parois ventriculaires, près des noyaux centraux. Desquamation des épithéliums épendymaires, infiltration par des lymphocytes et de gros mononucléaires. Ménin-gite monocytaire des septums. Manchons périvasculaires constitués par des monocytes et des cellules plasmatiques. Légères plaques de méningite corticale.

Souris n° 4, sacrifiée le trente-cinquième jour (en apparence bien portante).

Examen histologique. Cerveau. — Absence de lésions. *Foie* : les capillaires sont remplis de monocytes. Présence de gros nodules lymphocytaires périvasculaires. Les noyaux des cellules hépatiques sont hypertrophiés et très riches en chromatine. Transformation myéloïde de la rate.

Souris n° 5, sacrifiée le trente-cinquième jour (en apparence bien portante).

Examen histologique. Cerveau. — Légère infiltration monocytaire des septums.

Le cerveau sert à préparer une émulsion qui est inoculée, par voie intracérébrale, le 10 juillet, au :

Cynocephalus babuin n° 323. — L'animal, en apparence bien portant, est sacrifié le quarante-sixième jour.

Examen microscopique. — Absence de lésions.

Ces expériences, réalisées par C. Levaditi et ses collaborateurs, prouvent :

1° Que le virus lymphogranulomateux, entretenu par des passages sur le singe, détermine, lorsqu'il est inoculé par voie intracérébrale à des souris blanches, des altérations inflammatoires des plexus choroïdes et du paren-

chyme cérébral, ainsi que des lésions prolifératives lymphogènes du foie ;

2° Que le même virus est présent dans l'encéphale, dans la rate et dans le sang de ces souris, sans provoquer de troubles morbides apparents. Il y persiste au moins pendant vingt-deux jours (loc. cit.).

C'est afin de vérifier le caractère spécifique de toutes ces lésions histologiques que nous avons étudié chez la souris, l'action des injections intracérébrales de virus chauffé à 55° (antigène de Frei).

Expérience. — Cinq souris (n° 646 à 650) reçoivent dans le cerveau 0,2 cc. d'antigène de Frei d'origine simienne. La souris 646 est sacrifiée sept jours plus tard ; l'étude histologique de son névraxe ne révèle aucune lésion appréciable.

Dix-sept jours après le début de l'expérience, les souris restantes reçoivent à nouveau ce même antigène par voie transcranienne. Le névraxe de la souris 647, morte sept jours après, n'est nullement altéré. Un mois après l'injection, les animaux survivants reçoivent dans le cerveau, la même quantité d'antigène, puis toutes sont éprouvées, le quarante-deuxième jour, par une inoculation intracérébrale de la souche *Kam*... Les trois animaux, sacrifiés le cinquante-sixième jour, montrent des altérations caractéristiques d'encéphalopathie, coïncidant avec une virulence accusée de leur cerveau.

Il en résulte que les injections intracérébrales répétées d'antigène simien, type Frei, ne provoquent chez la souris aucune altération encéphalique manifeste, et ne la protègent nullement contre une infection névrauxique ultérieure, effectuée avec la même souche virulente administrée par voie transcranienne.

Utilisant la réceptivité de la souris, E. Wassén et F. Koch ont isolé directement des souches de virus lymphogranulomateux à partir de ganglions humains. Des tentatives semblables, que nous avons effectuées à partir de rectites, dont la virulence était prouvée par l'inoculation au singe, sont restées sans succès (voir chapitre II).

II. — DURÉE DE LA CONSERVATION DU VIRUS DANS L'ENCÉPHALE

La première évaluation de 22 jours se révélait bientôt insuffisante à C. Levaditi et ses collaborateurs, qui ont constaté que le virus pouvait être décelé 84 et 91 jours après l'injection. Les résultats ont été confirmés par Koch et Findlay.

Il nous a même été donné d'observer un cas de *très longue persistance du virus*.

Expérience. — La souris 987 reçoit dans le névraxe deux dixièmes de centimètre cube d'émulsion virulente. Elle reste parfaitement bien portante pendant les 203 jours qui suivent son inoculation. Sacrifiée à cette date, son encéphale, bien qu'indemne de toute altération cellulaire, est encore virulent. Une émulsion, effectuée avec lui, inoculée par voie intracérébrale, à trois souris, détermine chez elles des lésions de méningo-encéphalite lymphogranulomateuse caractéristique.

III. — ALTÉRATIONS HISTOLOGIQUES

Les lésions intéressent les méninges, les plexus choroïdes et le parenchyme cérébral. Les altérations ménigées se rapprochent de celles observées chez les singes inoculés par voie transcranienne : même infiltration monocytaire (lymphocytes, gros mononucléaires, plasmocytes et cellules d'aspect granulo-adipeux). Il nous a été donné de rencontrer parfois des éléments volumineux, pourvus de noyaux plurilobés pauvres en chromatine et ressemblant tant aux petits myéloplaxes, qu'aux cellules de Sternberg, et des granulations intracellulaires (corpuscules de Gamna-Favre) semblables à celles constatées chez les simiens. Les plexus choroïdes sont le siège de réactions inflammatoires monocytaires. Les cellules épendymaires sont en état de prolifération et se détachent de la

paroi ventriculaire, d'où une dilatation manifeste des ventricules latéraux. Quant aux altérations parenchymateuses, elles consistent en une périvascularite plus ou moins diffuse et en petits foyers d'encéphalite (fig. 39 et 40).

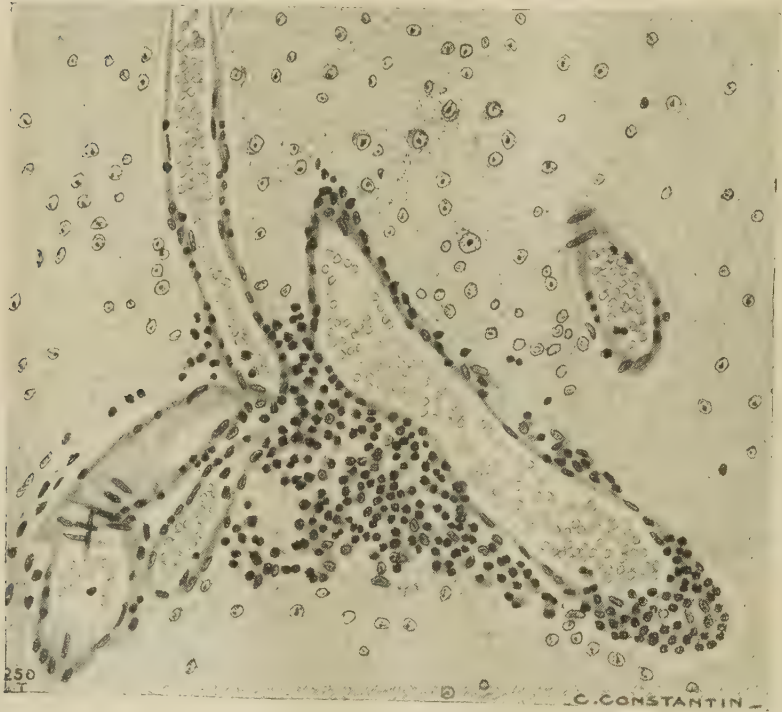


Fig. 39
Souris 11. Inoculation intracérébrale
Méningite et périvascularite monocyttaire. Bleu de Unna

L'inoculation au singe de ces cerveaux de souris atteintes de méningo-encéphalite lymphogranulomateuse, reproduit les mêmes altérations névrauxiques (fig. 41).

Nous avons décelé les lésions décrites ci-dessus chez des souris inoculées par voie intracérébrale depuis des

temps variables. Ces lésions apparaissent en effet dès le 3^e ou le 4^e jour et atteignent d'emblée leur maximum. Elles peuvent persister une centaine de jours, mais à partir de cette date semblent devenir de plus en plus

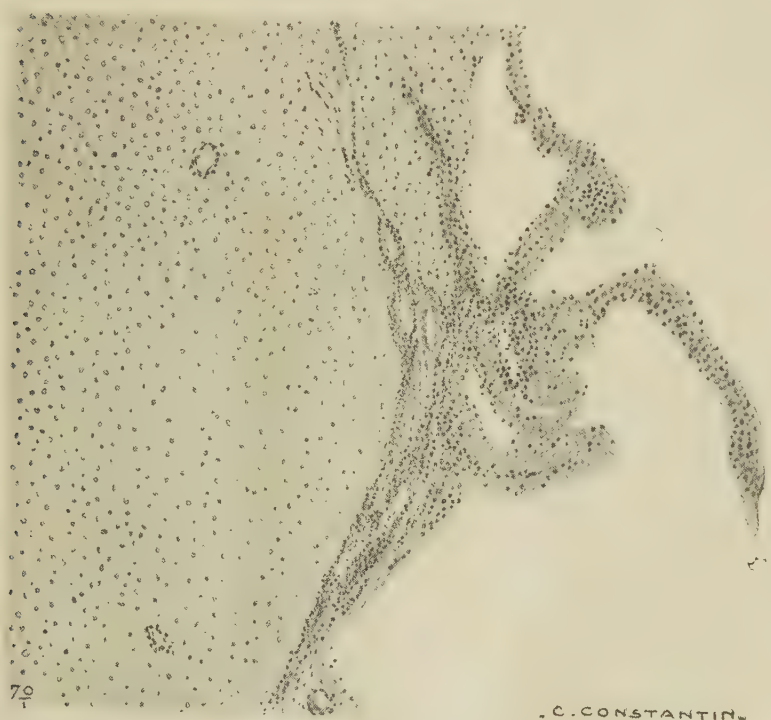


Fig. 40
Souris 17. Inoculation intracérébrale
Altérations des plexus et dilatation ventriculaire. Bleu de Unna

légères et se réduisent à quelques lymphomes de la corticalité, quoique le névraxe puisse encore être virulent.

Le cerveau ne semble pas être le seul organe qui réagisse à l'égard du virus. En effet, chez une souris inoculée par voie transcranienne et morte vers le 20^e jour, il est possible de constater des altérations hépatiques et

spléniques, de caractère nettement lymphogène. Par contre, chez les animaux infectés par voie intrapéritonéale, l'encéphale paraît exempt de modifications histologiques appréciables ; celles-ci n'existent que dans le foie, la rate et les ganglions lymphatiques.

L'ensemble de ces résultats a été confirmé par Findlay, E. Wassén et les auteurs japonais, ces derniers insis-

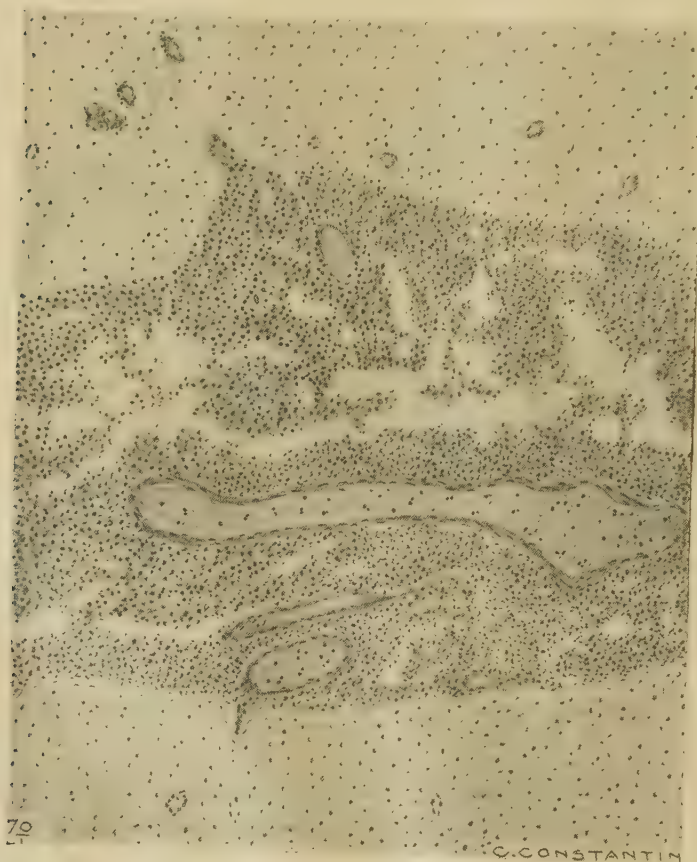


Fig. 41
Cynorephalus babuin 396
Inoculation intracérébrale de virus provenant de souris
Altérations caractéristiques de méningo-encéphalite. Hémalum

tant principalement sur l'aspect parasitaire des inclusions intracellulaires.

IV. — PASSAGES DE SOURIS A SOURIS

La possibilité de transmettre la maladie de souris à souris par passages successifs, résulte de l'expérience suivante, réalisée par C. Levaditi, P. Ravaut, P. Lépine et Mlle R. Schoen.

Expérience. — L'encéphale de la souris 3 sacrifiée le 22^e jour (lésions positives), sert à infecter par voie transcrânienne les souris 8, 9, 10, 11 et 12. Or, on a décelé des altérations caractéristiques, plus ou moins marquées, dans le cerveau des souris 8 (morte le 5^e jour), 9 (morte le 15^e jour) et 10 et 11 (sacrifiées le 93^e jour). Toutefois, l'encéphale de la souris 12 (non vérifié microscopiquement), inoculé le 100^e jour au *Cynocephalus babuin* n° 416, n'a déterminé ni altérations névrauxiques, ni signes cliniques appréciables.

Il ressort de ces essais que la souris n'est pas constamment réceptive à l'égard du virus lymphogranulomateux. Il arrive que certains animaux, appartenant au même lot de souris inoculées par voie intracérébrale, avec la même souche de virus, restent indemnes de toute altération névrauxique.

Ce phénomène de *résistance spontanée d'un animal à l'infection* n'est pas exceptionnel. Joint à la fréquente surinfection des encéphales de souris et à la fragilité de ces animaux, il oblige à ne faire les passages que sur des lots d'au moins trois animaux.

Par cette technique, la souche *Kam...* a pu être entretenue régulièrement grâce à des passages névrauxiques effectués de souris à souris. Le nombre de ces passages dépasse maintenant deux cents et les conditions optimales de leur réalisation ont été précisées par C. Levaditi, P. Ravaut, R. Schoen et Jean Levaditi.

EXPÉRIENCE. — Deux lignées de passages sont entreprises avec la souche *Kamm*... l'une comporte des inoculations irrégulières à des intervalles arbitrairement fixes, l'autre, des passages réguliers plus rapprochés (de 4 en 4 jours pour une série et de 6 en 6 jours pour une autre). Dans chaque expérience, la souche provient du *Macacus cynomolgus* n° 660, dont une émulsion cérébrale est injectée dans le cerveau de trois souris. Les animaux sont sacrifiés. Une émulsion d'une partie de leur cerveau est inoculée, par voie intra-cérébrale, à un nouveau lot de trois souris, alors que le reste de l'encéphale sert à l'étude des lésions histologiques.

1° *Passages irréguliers*. — 16 passages de cette souche ont été effectués à des intervalles de : 7, 15, 8, 10, 14, 13, 16, 7, 8, 18, 8, 15, 15, 11, 11 et finalement 8 jours. A l'avant-dernier passage, l'émulsion de cerveau a été administrée non seulement à des souris, mais aussi dans le névraxe d'un *Cyncephalus babuin* n° 704, lequel a été sacrifié, malade, le 13° jour (lésions cérébrales typiques).

Sur le total de 51 souris que comporte cette expérience, 9 (soit 18 %) ont été malades (tremblantes, immobiles, poil hérissé) et ont été sacrifiées (présence de virus, lésions cérébrales caractéristiques et intenses) ; 4 sont mortes porteuses de lésions typiques) et enfin 2 ne présentaient aucune trace d'altération histologique. Tous les autres sujets étaient apparemment bien portants, et leur cerveau virulent, bien qu'altéré de façon inégale.

2° *Passages réguliers* : a) à des intervalles de 4 jours, par la même méthode d'inoculation intra-cérébrale et de vérification histologique. Cette série comporte 5 passages et un total de 12 souris. Sur ce lot, un animal a été sacrifié agonisant, une souris offrait un cerveau indemne de toute lésion, tandis que le névraxe des autres sujets était virulent et lésé de façon caractéristique. L'intensité des altérations cérébrales allait en s'atténuant dans les derniers passages.

b) à des intervalles mixtes, alternant les passages de 4 et de 6 jours en quatre phases successives. Les 4 premiers passages sont de 6 en 6 jours. Ils comportent 10 souris, dont 6 ont été malades (60 %) et 2 sont mortes, les autres passages s'effectuant dans des conditions normales. Dans la seconde phase, du 5° au 9° passage, les souris sont sacrifiées à des intervalles de 4 jours. Sur un total de 15 animaux, aucun sujet n'est mort, 7 étaient malades (45 %), dont 6 font partie des 2 premiers passages, leurs lésions tendant à s'atténuer au fur et à

mesure. Devant cet appauvrissement de la souche, on revient aux passages de 6 jours. Aux 10^e et 11^e passages, toutes les souris sont malades et présentent des lésions extrêmement intenses (100 %). Enfin, dans une 4^e phase, on revient aux intervalles de 4 jours pour les 12^e et 13^e passages. Un épuisement rapide de la souche s'est produit. En effet, au 13^e passage, les souris n'étaient plus malades, leur névraxe à peine altéré et au 14^e passage il n'était ni lésé, ni virulent.

L'ensemble de ces constatations permet de conclure ce qui suit :

Le virus de la maladie de Nicolas-Favre peut être transmis en série chez la souris par inoculation de cerveau à cerveau, au moins jusqu'au 200^e passage.

Le virus ainsi adapté à la souris, continue à être virulent pour le singe, chez lequel il provoque une méningo-encéphalite lymphogranulomateuse typique.

Il apparaît qu'au fur et à mesure des passages névraux chez la souris, le virus provoque plus fréquemment qu'au début une maladie caractérisée par des troubles moteurs, pouvant se terminer par la mort de l'animal. Il s'agit là d'un phénomène de transformation d'une affection cliniquement occulte, en une maladie apparente, d'adaptation du germe à l'espèce animale prise en considération.

Les passages se font dans des conditions optima de six en six jours avec maxima de morbidité, de richesse en virus et d'intensité des lésions, alors que les passages de quatre en quatre jours sont trop rapprochés pour permettre de conserver la souche.

L'entretien du virus par passages de souris à souris permet d'éviter, dans une certaine mesure, l'utilisation des espèces simiennes, et de pallier aux déconvenues que peuvent déterminer les phénomènes de résistance spontanée à l'infection et d'autostérilisation.

V. — GÉNÉRALISATION DU VIRUS CHEZ LA SOURIS

Inoculation intra-cérébrale et intra-péritonéale. — Levaditi, Ravaut, Lépine et Schoen ont montré que chez le singe infecté par voie intra-névraque, le virus se généralise et qu'il est possible de le déceler dans les organes (rate, ganglions lymphatiques, foie, rein). Sa présence dans le sang circulant a été constatée par Hellerström et Wassén. L'épreuve de la virulence des divers tissus et du sang a été faite sur des simiens réceptifs. Il était intéressant d'étudier le problème chez la souris blanche, espèce animale dont la réceptivité à l'égard du virus lymphogranulomateux a été démontrée par Levaditi, Ravaut, Lépine et Schoen.

Voici les résultats de leurs expériences :

EXPÉRIENCE. — Les souris 58 et 59 sont infectées par voie intra-péritonéale, les souris 50 et 51 sont inoculées par voie transcranienne, le 3 novembre 1931 (virus provenant du *Macacus cynomolgus* n° 430, mort le 11^e jour). Les animaux ont été sacrifiés le 30^e jour. Le sang du cœur, le foie, le rein, les ganglions lymphatiques, ainsi que le cerveau servent à préparer les émulsions qui sont inoculées, par voie intra-cérébrale, à des souris blanches. Le névraxe de ces souris est examiné histologiquement (v. tableau V).

L'ensemble de ces données montre que, quelle que soit la voie d'introduction du virus, névraque ou péritonéale, le germe se généralise chez la souris. On le décèle, en effet, dans le sang et dans la plupart des organes (foie, rate, rein, ganglions lymphatiques et cerveau). Cette généralisation est cependant plus marquée chez les animaux inoculés dans le péritoine, que chez ceux infectés par inoculation dans le cerveau. Par contre, la richesse en germes du névraxe paraît plus considérable chez les souris qui ont reçu le virus par voie transcranienne.

TABLEAU V

**Sang et organes des souris 58 et 59
inoculées dans le péritoine**

Souris test.	Virulence du					
	Sang		Foie		Rate	
	survie en jours	lésions	survie en jours	lésions	survie en jours	lésions
1	13	0	13	+	13	+
2	35	+++	35	+++	15	0
3	—	—	—	—	21	0

Souris test.	Rein		Ganglions lymphat.		Cerveau	
	survie en jours	lésions	survie en jours	lésions	survie en jours	lésions
	—	—	—	—	—	—
1	14	+	35	+	—	—
2	19	++	35	0	30	0
3	21	0	35	0	35	++

**Sang et organes des souris 50 et 51
inoculées dans le cerveau**

Souris test.	Virulence du					
	Sang		Foie		Rate	
	survie en jours	lésions	survie en jours	lésions	survie en jours	lésions
1	35	+	35	0	35	0
2	—	—	35	0	35	0
3	—	—	—	—	—	—

Souris test.	Rein		Ganglions lymphat.		Cerveau	
	survie en jours	lésions	survie en jours	lésions	survie en jours	lésions
	—	—	—	—	—	—
1	12	+	35	+	21	++
2	14	+	—	—	33	+
3	—	—	—	—	35	++++

La maladie expérimentale de la souris est, de même que celle du singe, une infection généralisée. A ce point près, que C. Levaditi et Findlay ont pu, chez les souris

inoculées par voie intra-péritonéale, constater la présence du virus dans le névraxe, contrairement à ce qui est constamment observé chez le singe. L'expérience suivante en révèle le caractère exceptionnel.

EXPÉRIENCE. — Un lot de 8 souris (n^{os} 229 à 236) est inoculé, par voie intrapéritonéale, avec une émulsion cérébrale virulente provenant de la souche Kam. La souris 229, sacrifiée le 4^e jour, ne contient de virus ni dans le foie, ni dans le névraxe. Ce dernier tissu est histologiquement normal, alors que le péritoine, la rate et le foie sont le siège de légères lésions lymphoïdes.

Le 40^e jour, les souris 230, 231 et 232 sont éprouvées par injection intra-cérébrale, alors que les animaux restants sont réinoculés par voie intra-péritonéale. Les névraxes des premières n'étaient nullement immuns, attendu qu'ils sont le siège d'altérations caractéristiques et se sont révélés très virulents par passage à d'autres souris.

Une opération semblable à la précédente est effectuée le 57^e jour, sur les souris 233 et 234, qui sont inoculées par voie intra-cérébrale, alors que les animaux 235 et 236 reçoivent une nouvelle injection intra-péritonéale. Là encore on ne trouve aucune immunité acquise du névraxe.

Les souris restantes (235 et 236), infectées par voie intra-péritonéale (pour les 4^e et 5^e fois), le 101^e et le 136^e jours, ne se révèlent, ni l'une ni l'autre, vaccinées, puisque l'épreuve par inoculation intra-cérébrale a déterminé la méningo-encéphalite caractéristique.

Les essais de contrôle, consistant à réinoculer, à plusieurs reprises, des souris dans la cavité péritonéale et à les sacrifier après 7, 16, 24, 73, 97 et 157 jours, ont montré qu'en aucun cas leur cerveau n'était altéré.

Ces constatations permettent de conclure ce qui suit :

La répétition, chez la souris, d'inoculations intra-péritonéales de virus lymphogranulomateux vivant, ne provoque aucune altération névraque manifeste. Ce traitement ne la protège nullement contre une infection névraque ultérieure, effectuée avec la même souche virulente, administrée par voie transcranienne.

VI. — INFECTION EXTRA-CÉRÉBRALE DE LA SOURIS

Poursuivant les recherches précédentes, en collaboration avec L. Reinié, nous avons utilisé d'autres modes d'inoculation.

Dans toutes nos expériences, les organes des souris sont examinés du point de vue histologique et leur virulence étudiée en injectant une émulsion de chacun d'eux, par voie intra-cérébrale, à trois souris. Les animaux-test sont sacrifiés dix jours plus tard et l'étude histologique de leur encéphale montre si l'injection leur a conféré la maladie.

I. INFECTION OCULAIRE. — L'infection par voie oculaire est réalisée, soit en déposant le virus sur la cornée sacrifiée au préalable, soit en l'injectant dans la chambre antérieure. Les souris n^{os} 267 et 268, infectées par la première de ces méthodes, sont sacrifiées le 21^e jour. Ni l'œil, ni l'encéphale ne sont lésés et ce dernier n'est pas virulent. La souris n^o 269, inoculée comme les précédentes, reçoit à nouveau le 28^e jour une émulsion de virus dans l'encéphale. Elle meurt 7 jours après cette seconde inoculation ; son névraxe est le siège d'altérations caractéristiques. Une expérience exactement semblable, faite en injectant dans la chambre antérieure 3 autres souris, fournit des résultats identiques aux précédents.

Il en résulte que le virus inoculé par voie oculaire ne détermine localement aucune lésion, ne se propage pas à l'encéphale et ne protège pas contre une inoculation intra-cérébrale ultérieure.

2^o. INFECTION CUTANÉE. — Le virus est déposé sur des scarifications cutanées faites par deux fois à trois jours d'intervalle, au flanc d'une souris. Sacrifié le 16^e jour, l'animal ne présente aucune lésion histologique de la peau, de la rate et du cerveau. Seul le foie contient quelques foyers de polynucléaires. Ni lui, ni le cerveau ne sont virulents. L'inoculation par voie épidermique ne paraît donc pas conférer la maladie (1).

(1) G.-M. Findlay a obtenu un résultat différent en conférant la maladie à la souris par ce mode d'inoculation.

3. INFECTION PRÉPUTIALE. — Trois souris, inoculées par voie intra-préputiale, sont sacrifiées 22 jours après l'injection. Le prépuce, les ganglions inguinaux et le cerveau sont histologiquement normaux. Chez les trois animaux, le foie contient des foyers leucocytaires. Les émulsions faites avec les ganglions, le foie et le névraxe sont avirulentes. Le virus lymphogranulomateux, inoculé par voie intra-préputiale, ne semble donc pas pathogène pour la souris.

4. INFECTION GANGLIONNAIRE. — La voie intra-ganglionnaire est étudiée en injectant une émulsion virulente dans les ganglions inguinaux de deux souris, qui sont sacrifiées le 23^e jour. L'encéphale et les ganglions injectés se révèlent histologiquement normaux, alors que le foie est parsemé de foyers de polynucléaires. Les ganglions contiennent du virus ; le foie et le cerveau en sont dépourvus. Par conséquent le virus se conserve au moins 23 jours lorsqu'il est injecté dans les ganglions de la souris.

5. INFECTION SANGUINE. — Sept souris reçoivent par voie intraveineuse une émulsion de virus légèrement centrifugée. La souris n° 621, sacrifiée le 3^e jour, présente dans le foie des foyers leucocytaires, dans le rein des lésions de néphrite épithéliale et dans l'encéphale de légers manchons périvasculaires. Le virus est retrouvé dans le rein, à l'exclusion des autres organes étudiés (cerveau, ganglion, rate, foie, ovaire et sang). Le lendemain, soit 4 jours après l'injection, la souris n° 886 est sacrifiée. Chez elle, le foie et le rein sont lésés, alors que l'encéphale, la rate et le poumon ne présentent aucune altération histologique. La rate est très riche en virus, le sang, le foie, le cerveau et le rein en sont dépourvus. Les souris n°s 622 et 887, sacrifiées le 10^e jour, ont uniquement de légères lésions hépatiques et seul l'encéphale de l'une d'elles est virulent. 16 jours après l'inoculation, la souris n° 623 est sacrifiée. Ses différents organes ne sont pas altérés et sont avirulents. Les deux animaux restant reçoivent, 50 jours après l'injection intraveineuse, une émulsion virulente dans l'encéphale. Sacrifiés 15 jours plus tard, ils offrent des lésions de méningo-encéphalite caractéristique.

Il en résulte que le virus lymphogranulomateux, injecté par voie intra-veineuse à la souris, peut être retrouvé, pendant un certain temps, dans le rein, la rate, le cerveau, puis disparaît de l'organisme. Il ne détermine que des lésions minimales et n'immunise pas contre une infection intra-cérébrale ultérieure.

Une expérience semblable à la précédente, effectuée sur des souris dont le système réticulo-endothélial a préalablement été bloqué par splénectomie et injection intra-veineuse de saccharate de fer, a montré que le blocage ne modifie pas sensiblement le virus chez les souris dont le système réticulo-endothélial a préalablement été veineux.

6. INFECTION TESTICULAIRE. — Elle est éprouvée par Y. Miyagawa et ses collaborateurs, qui ont pu réaliser 6 lignées de 6 passages de testicule à testicule de souris. Nous n'avons fait qu'un seul essai et n'avons constaté que de légères lésions, sans conservation du virus.

Une inoculation intra-testiculaire de virus est faite à 4 souris. Toutes sont sacrifiées, deux d'entre elles le 10^e jour, les deux autres le 28^e jour. Dans aucun cas nous n'avons retrouvé le virus au point d'inoculation, et seuls les testicules d'une des souris, sacrifiée le 10^e jour, sont altérés (légères lésions monocytaires).

Le virus lymphogranulomateux se conserve chez la souris lorsqu'il est injecté dans les veines, les ganglions lymphatiques, les testicules, contrairement à ce qu'il advient lorsque l'inoculation est effectuée par les voies oculaire, préputiale et cutanée.

Cette conservation ne dure que quelques jours et ne s'accompagne pas constamment de lésions histologiques des organes. Ces faits s'opposent aux résultats fournis par l'inoculation intra-cérébrale, laquelle détermine généralement une méningo-encéphalite caractéristique et permet une très longue conservation du germe.

La réceptivité des divers organes de la souris, soit après inoculation directe, soit par propagation secondaire, semble proportionnelle à leur richesse en tissu réticulo-endothélial.

Si, chez le singe, la barrière hémato-encéphalique s'oppose à la pénétration du virus dans le névraxe, lorsque ce virus est introduit ailleurs que dans le cerveau, par contre, chez la souris, cette barrière aurait pu être franchie dans certaines conditions expérimentales.

VII. — UTILISATION DE LA SOURIS COMME ANIMAL-TEST
POUR ÉTUDIER LE POUVOIR NEUTRALISANT DES SÉRUMS

C. Levaditi a établi avec Ravaut, Lépine et Cachera que le sérum des sujets atteints de lymphogranulomatose inguinale jouit de propriétés virulicides à l'égard du virus lymphogranulomateux. Mélangé *in vitro* à une quantité déterminée de ce virus, et maintenu d'abord à 37°, puis à la température de la glacière, le sérum supprime les propriétés pathogènes du germe pour le singe (inoculation intra-cérébrale). Ces propriétés virulicides sont absentes du sérum des sujets normaux et des patients atteints d'affections autres que la poradénie.

Ces auteurs ont mis en évidence de telles qualités virulicides dans le sérum, en se servant, comme animal-test, de la souris au lieu du singe.

Ils se sont servi de trois sérums provenant de malades atteints de lymphogranulomatose inguinale. Ci-dessous les observations de ces malades :

1° *Vah...* (1). Début de la maladie en septembre 1931. Polyadénite inguinale droite. Suppuration, péri-adénite, infiltration sous-jacente. Réaction au Dmelcos : négative. Réaction de Frei : positive. Sérum frais prélevé le 28 janvier 1932.

2° *Kam...* Début de la maladie le 3 septembre 1931. Petite érosion du sillon balano-préputial en août. Polyadénite inguinale droite. Ramollissement et fistulisation. Réaction au Dmelcos : négative. Réaction de Frei : positive. Sérum frais prélevé le 28 janvier 1932.

3° *Fort...* Début de la maladie en novembre 1931. Trois semaines auparavant, écorchure du sillon balano-préputial. Bubon inguinal droit fistulisé, induration sous-jacente. Réaction au Dmelcos : négative. Réaction de Frei : positive. Sérum prélevé le 12 janvier 1932. Ce sérum a été conservé à la glacière (+5°), du 12 janvier jusqu'au 4 février 1932. Par ailleurs, ils ont utilisé comme sérums témoins ceux fournis

(1) Le sérum de ce malade a neutralisé le virus dans un essai antérieur fait sur le singe.

par *Van...* atteint de chancres multiples et de bubons inguinaux, et par *Bouch...*, porteur d'ulcères de la jambe.

Le 4 février 1932, ils disposent l'expérience de la manière suivante : une émulsion névraque du *Macacus cynomolgus* n° 421 (inoculé par voie intra-cérébrale avec une émulsion de ganglion inguinal du *Cynocephalus babuin* n° 474 et mort le neuvième jour), préalablement clarifiée par centrifugation, est mélangée, à volumes égaux (1 cm³), avec chacun des sérums précédents. Un mélange témoin contient la même émulsion virulente et de l'eau salée isotonique. Les mélanges sont maintenus pendant une heure et demie à 37° et dix-sept heures à +5° : Le 5 février, on inocule 1 goutte de chaque mélange dans le cerveau de souris blanches (deux à trois souris par mélange).

Examen de l'encéphale des souris inoculées. — 1° *Sérum Vah...* (maladie de Nicolas et Favre). *Souris* 160, sacrifiée le 24^e jour : légers manchons périvasculaires dans le mésocéphale. *Souris* 161, sacrifiée le 24^e jour : absence d'altérations. *Souris* 162, sacrifiée au même moment : absence de lésions.

2° *Sérum Kam...* (maladie de Nicolas-Favre). *Souris* 163, morte le 12^e jour : absence d'altération. *Souris* 164, sacrifiée le 24^e jour : légers manchons périvasculaires près des ventricules latéraux. *Souris* 165, sacrifiée le 24^e jour : absence de modifications histologiques.

3° *Sérum Fort...* (maladie de Nicolas-Favre). *Souris* 166, morte le 7^e jour : altérations peu marquées. *Souris* 167, morte le 13^e jour : lésions positives caractéristiques.

4° *Sérum Van...* (chancre et bubons inguinaux). *Souris* 170, sacrifiée le 24^e jour : lésions intenses de la base et au voisinage des ventricules latéraux. *Souris* 171, sacrifiée au même moment : mêmes modifications histologiques.

5° *Sérum Bouch...* (ulcère des jambes). *Souris* 172, morte le 10^e jour : altérations intenses typiques. Il en est de même des deux autres *Souris* 173 et 174, sacrifiées le 24^e jour.

6° Eau salée isotonique. *Souris* 175, morte le 11^e jour, lésions intenses et caractéristiques. *Souris* 176 et 177, sacrifiées le 24^e jour : altérations névraques très marquées, s'accompagnant de dilatation ventriculaire.

Ces données prouvent que, parmi les sérums examinés du point de vue de leurs propriétés virulicides à l'égard du virus lymphogranulomateux, seuls ceux provenant des sujets atteints de la maladie de Nicolas-Favre ont révélé de telles propriétés. Aucun sérum témoin n'a neutralisé le germe lymphogranulomateux. Si, parmi les sérums spécifiques, il y en eut un qui s'est montré inactif, cela tient, très probablement, au fait que ce sérum n'était pas frais, ayant séjourné à la glacière pendant vingt-trois jours. Nous ne savons, d'ailleurs, rien de précis quant à la durée de la conservation des principes virulicides hors de l'organisme, à basse température.

Il en résulte que la souris, au même titre que le singe, peut servir de test pour la détermination du pouvoir virulicide spécifique du sérum des sujets atteints de la maladie de Nicolas-Favre. La commodité de l'expérience rend la méthode facilement utilisable en vue du diagnostic sérologique de cette maladie, concomitamment avec la réaction de Frei.

*
**

CONCLUSIONS. — *L'inoculation intra-cérébrale de virus lymphogranulomateux détermine, chez la souris blanche, une méningo-encéphalite spécifique, transmissible en série, sans perdre de ce fait sa virulence à l'égard de l'homme ou du singe. La maladie, le plus souvent occulte, est parfois apparente et exceptionnellement mortelle. Des cas de résistance spontanée à l'infection peuvent être observés chez cet animal, comme chez le singe.*

Les altérations histologiques du névraxe, qui s'accompagnent de lésions lymphogènes du foie et de la rate, sont du même type que celles des simiens. Elle disparaissent vers le centième jour, bien que le virus puisse

persister plus longtemps dans cet organe (deux cent trois jours).

La durée de conservation du germe est beaucoup plus courte lorsqu'il est inoculé dans les veines, le péritoine, les ganglions lymphatiques, les testicules et la peau. Elle apparaît comme nulle après injection intra-oculaire ou intra-préputiale.

Le virus lymphogranulomateux peut déterminer des lésions au point d'inoculation et dans les organes lymphopoiétiques directement tributaires.

Quel que soit le mode d'injection, la *barrière hémato-névraque* n'empêche pas toujours la dissémination du virus dans le conjonctif histiocytaire, contrairement à ce qu'il advient au cours de la maladie expérimentale de l'espèce simienne.

La réceptivité de la souris, plus faible que celle du singe, lui permet cependant d'être employée utilement pour la conservation des souches et la mise en évidence du virus dans une émulsion.

*
**

COBAYE

Inoculation sous-cutanée. — Dans le but d'éliminer la nature tuberculeuse de l'agent pathogène de la maladie de Nicolas-Favre, Ravaut, Boulin et Rabeau font, en 1922, des essais semblables à ceux réalisés par Favre, en 1913. Voici en quels termes ils s'expriment :

« Nous avons inoculé à plusieurs cobayes, soit du tissu ganglionnaire, soit du pus, et jamais nous n'avons obtenu de tuberculose expérimentale. Dans trois cas cependant, les jours qui ont suivi l'inoculation, nous avons constaté l'apparition d'un petit ganglion inguinal

qui disparut spontanément en quinze jours ; de même, au point d'inoculation, se développa un petit nodule fibreux qui diminua peu à peu et disparut en trois semaines. En pratiquant l'autopsie d'un cobaye présentant un de ces nodules, nous avons constaté qu'il était constitué par une masse fibreuse, hémorragique ; cette masse ne contenait pas de bacilles de Koch et, réinoculée à un second cobaye, elle finit par être résorbée. Il semble donc que l'agent infectieux de cette infection puisse végéter quelque temps, mais péniblement, chez le cobaye ; ce n'est pas là l'évolution de la tuberculose expérimentale, si nette dans ses lésions et transmissible en série. »

Ces résultats furent confirmés par Gamna, Bella, Bellard, Béjarano, Gay Prieto, etc. Ce n'est que plus tard, lors de la découverte du virus, que ces faits devaient prendre toute leur importance.

Passages de cobaye à cobaye. — En 1931, Kurt Meyer, Rosenfeld et Anders transmettent directement l'infection humaine par inoculation sous-cutanée de pus ganglionnaire au cobaye. Ils réussissent jusqu'à 12 passages d'animal à animal, et prouvent la similitude des lésions histologiques humaines et animales, de même que la valeur antigène spécifique que possèdent les ganglions du cobaye infecté, vis-à-vis des sujets humains atteints de maladie de Nicolas-Favre. D'autres essais sont réalisés par Hellerström et Wassén, de Blasio, C. T. Nicolau et Banciu, H. Freund et Fr. Reiss, Chevallier et Jean Bernard, F. Koch ne peut effectuer plus de deux passages de cobaye à cobaye, ni revenir du cobaye au singe. Il considère, comme les chercheurs qui l'ont précédé, à l'exception de Kurt Meyer, Rosenfeld et Anders, que le cobaye n'est pas l'animal de choix pour effectuer des recherches sur la maladie de Nicolas - Favre. De nombreux sujets doivent être inoculés pour obtenir quelques résultats.

Findlay conclue dans le même sens et constate le faible pourcentage des inoculations positives.

Cette réceptivité du cobaye a permis à Löhe, Rosenfeld, Schlossberger et Krumiech d'isoler des souches de virus à partir de chancres génitaux. Le résultat de leurs expériences est relaté dans le chapitre II.

Poursuivant ces recherches, Löhe et Schlossberger ont réussi six passages successifs en intercalant les singes et les cobayes, de telle façon que la souche ne soit pas épuisée, et conserve toujours sa virulence. De cette façon, sur 59 cobayes inoculés, ils ont obtenu 48 résultats positifs (81 %).

Lésions histologiques. — Les altérations microscopiques des ganglions infectés décrites par Kurt Meyer, C. Levaditi et ses collaborateurs, P. Chevallier et Jean Bernard, peuvent parfois rappeler celles des bubons humains, mais les résultats sont le plus souvent décevants : « on ne voit qu'une hyperplasie irritative simple ». Le virus altère les voies lymphatiques et sanguines. Les ganglions et la périadénite qui les entoure sont le siège de lésions inflammatoires où se retrouvent lymphocytes, macrophages, plasmocytes, avec une grande prédominance de cellules basophiles. Gamna, outre cette infiltration polymorphe, granulomateuse, a constaté des foyers de nécroses qui ne siègeraient pas forcément dans les ganglions, mais aussi dans la périadénite et au point d'inoculation (P. Chevalier et Jean Bernard).

Intérêt expérimental de la réceptivité du cobaye. — L'intérêt de la réceptivité du cobaye est, pour C. Levaditi et P. Ravaut, de permettre la dissociation des souches de virus lymphogranulomateux des germes de surinfections qui peuvent les accompagner.

Ces auteurs ont montré que lorsqu'on injecte dans les ganglions inguinaux du cobaye, une émulsion préparée avec des fragments de muqueuse rectale prélevés chez des sujets atteints d'ano-rectite végétante, ou de

rétrécissement inflammatoire du rectum (émulsion contenant l'agent de la maladie de Nicolas-Favre, associé à des germes d'infection secondaire), l'inoculation permet la purification du virus. Les ganglions lymphatiques du cobaye, excisés vers le 15^e ou le 20^e jour, et administrés par voie intra-cérébrale, à des singes ou à des souris, leur confère une méningo-encéphalite lymphogranulomateuse typique. Cette méthode, au même titre que l'intradermo-réaction de Frei, a permis de démontrer que certaines formes d'ano-rectite végétante, ou de rétrécissement du rectum, d'une part, la maladie de Nicolas-Favre, d'autre part, ont une étiologie commune.

L'importance capitale de ces faits a été exposée ailleurs (Chapitre II).

Il résulte de l'ensemble de ces constatations que l'inoculation sous-cutanée au cobaye, détermine une lésion locale et une réaction ganglionnaire qui persistent une vingtaine de jours (le germe peut être décelé pendant quinze jours environ). Ces lésions sont difficilement transmissibles en séries, mais le virus ainsi conservé garde son pouvoir pathogène vis-à-vis de l'espèce simienne.

INOCULATION INTRA-CUTANÉE. — E. Wassèn a réalisé des inoculations intra-cutanées au cobaye à partir de souches entretenues sur la souris. Cinq à sept jours après l'injection, des papules rouges constituées de polynucléaires apparaissent localement. Elles atteignent au maximum 12 millimètres de diamètre, puis disparaissent quinze à vingt jours après, laissant persister une surface dépilée. Lorsque ces injections sont effectuées au voisinage de l'aîne ou de l'aisselle, les glandes régionales réagissent légèrement. Dans un cas, le virus a pu être décelé dans un ganglion inguinal, six jours après le début de

l'expérience. Enfin, les témoins inoculés avec du cerveau de souris normale ou de l'antigène de Frei n'ont présenté aucune réaction locale.

Ces faits démontrent la réceptivité du cobaye à l'inoculation intra-cutanée de virus lymphogranulomateux.

INOCULATION INTRA-CÉRÉBRALE ET INTRA-PÉRITONÉALE.

— Hellerström et Wassén réalisent l'inoculation intracérébrale à partir d'une souche simienne très virulente qui est injectée à cinq cobayes. Il leur a été impossible de constater la moindre lésion méningo-cérébrale. Il en est de même pour les essais de transmission effectués par voie intra-péritonéale. Des constatations similaires sont rapportées par C. Levaditi, P. Ravaut, P. Lépine et Mlle R. Schoen, Phylactos et Photakis. Findlay, en 1933, arrive cependant à infecter deux animaux sur un lot de 23 (conservation du virus d'une durée de trente jours, altérations névraïques semblables à celles constatées chez le singe).

Il paraît donc très difficile de conférer la maladie de Nicolas-Favre au cobaye par inoculation intra-névraïque.

INOCULATION INTRA-GANGLIONNAIRE ET INTRA-TESTICULAIRE.

— Expériences de C. Levaditi, P. Ravaut, R. Schoen et Jean Levaditi, effectuées dans le but de savoir ce qu'il advient lorsqu'on injecte le germe de la lymphogranulomatose inguinale, entretenu par des passages intra-cérébraux chez le singe, soit dans le tissu lymphatique périphérique, soit dans les testicules du cobaye :

1° *Inoculation intra-ganglionnaire.* — Une émulsion cérébrale provenant du *Macacus cynomolgus* n° 403 (inoculé par voie transcrânienne le 8 novembre 1932 et mourant le 7^e jour, lésions positives) est injectée dans les ganglions de l'aîne des cobayes 889, 890, 891 et 892. Les deux premiers animaux sont sacrifiés le 3^e jour, les autres le 12^e jour. On prélève leurs

ganglions lymphatiques, qui sont hypertrophiés et parfois entourés d'une zone inflammatoire et hémorragique (cobaye 891). Examinés histologiquement, ces ganglions montrent une richesse inaccoutumée en gros monocytes basophiles, une tuméfaction des endothéliums vasculaires, un envahissement des centres germinatifs par des polynucléaires caryolysés et de la périadénite. Les ganglions inguinaux des cobayes 889 et 890, sacrifiés le 3^e jour, sont inoculés par voie intra-cérébrale au *Cynocephalus babuin* n° 596. L'animal présente des crises épileptiformes le 4^e jour, de la salivation et de la raideur musculaire le 5^e jour, date à laquelle il succombe (altérations méningo-encéphalitiques intenses). Les ganglions inguinaux des cobayes 891 et 892, sacrifiés le 12^e jour, sont injectés par voie transcranienne, à trois souris (309, 310 et 313), au *Cynocephalus babuin* n° 613, ainsi que dans le cerveau et les ganglions inguinaux de plusieurs autres cobayes. Le singe est sacrifié, agonisant, le 9^e jour (altérations positives) ; les souris offrent des lésions méningo-encéphalitiques le 12^e jour. Quant aux cobayes inoculés par voie intra-cérébrale et ganglionnaire, ils réagissent, les uns par une légère méningite, les autres par des altérations discrètes d'adénite, mais les passages ultérieurs s'arrêtent.

Cette expérience, complétée par un second essai similaire, montre que le virus lymphogranulomateux se conserve dans les ganglions inguinaux du cobaye au moins pendant douze jours, mais qu'il est impossible de réaliser des passages réguliers au moyen d'inoculations intra-ganglionnaires ou intra-névraux répétées.

2° *Inoculation intra-testiculaire.* — Une émulsion cérébrale provenant du *Cynocephalus babuin* n° 614 (inoculé le 8 décembre 1932, malade le 13^e jour et sacrifié le seizième jour) est inoculée par voie intra-testiculaire aux cobayes 75, 76, 77 et 78 B. Les deux premiers animaux sont sacrifiés le 3^e jour, les autres le 10^e jour. Chez tous, l'examen microscopique révèle des altérations intenses d'épididymite, d'orchite interstitielle et de périorchite. Ces altérations, semblables à celles que l'on constate chez les singes atteints de méningo-encéphalite lymphogranulomateuse, consistent en foyer d'inflammation aiguë à polynucléaires caryolysés et en une périvasculite, à laquelle participent des monocytes (histiocytes, lymphocytes et rares cellules plasmatiques) et surtout de nombreux

mononucléaires à noyaux vésiculeux et à cytoplasme basophile. La spermatogénèse est manifestement altérée. L'émulsion testiculaire de ces cobayes est inoculée, par voie intra-cérébrale, à plusieurs souris. L'essai montre que le virus persiste dans le testicule trois jours après l'inoculation. Dans une seconde tentative, calquée sur la précédente, les altérations orchitiques étaient très accentuées dix jours après l'inoculation intra-testiculaire, le virus y étant présent le 3^e, 5^e et le 10^e jour (figures 42 et 43).

Il ressort de ces essais que le virus lymphogranulomateux de passage, inoculé dans le testicule du cobaye, y provoque des altérations intenses d'épididymite, d'orchite interstitielle et de périorchite, et qu'il persiste dans cet organe au moins pendant dix jours. Cependant, toute tentative de transmission en série, ou d'adaptation au névraxe du cobaye paraît être vouée à l'échec.

Il ne semble pas que la culture du germe dans le testicule du cobaye soit abondante. En effet, Ravaut, en collaboration avec Maisler, a eu soin d'évaluer le pouvoir antigénique des extraits testiculaires provenant de cobayes sacrifiés le 3^e, le 5^e et le 10^e jour ; intradermo-réaction de Frei). L'essai effectué sur deux sujets atteints de la maladie de Nicolas-Favre et sur deux témoins (ulcère de la jambe et syphilis primo-secondaire), a montré que les réactions obtenues n'offraient rien de caractéristique. Il en résulte que les antigènes type Frei, préparés avec le tissu orchitique du cobaye, sont loin de valoir ceux obtenus avec les ganglions des malades atteints de poradénie, ou le tissu nerveux des singes atteints de méningo-encéphalite lymphogranulomateuse expérimentale.

*
* *

Conclusions. — L'inoculation intra-ganglionnaire et intra-testiculaire du virus lymphogranulomateux, prati-

quée chez le cobaye, détermine des altérations légères des ganglions lymphatiques périphériques et des lésions intenses du testicule (épididymite, orchite interstitielle et périorchite). Ces lésions s'accompagnent de la présence du germe dans le tissu lymphatique et le testicule pendant au moins dix à douze jours. Il paraît difficile de



Fig. 42
Cobaye 76 B. Inoculation intratesticulaire. Altérations d'épididymite.
Méthode de Masson

réaliser des passages en séries de ganglions à ganglions, ou de testicule à testicule, et encore plus une adaptation du virus au névraxe. La culture du virus lymphogranulomateux dans le tissu orchitique du cobaye est pauvre en unités microbiennes. En effet, la valeur antigénique (intradermo-réactions de Frei) des extraits testiculaires est loin d'égaler celles des antigènes préparés, soit avec

les ganglions des sujets humains atteints de la maladie de Nicolas-Favre, soit avec le névraxe de singes inoculés expérimentalement.

L'inoculation sous-cutanée de virus lymphogranulomateux, de provenance humaine ou simienne, détermine chez le cobaye une lésion locale passagère suivie d'adénopathie régionale, où le virus persiste une quinzaine de

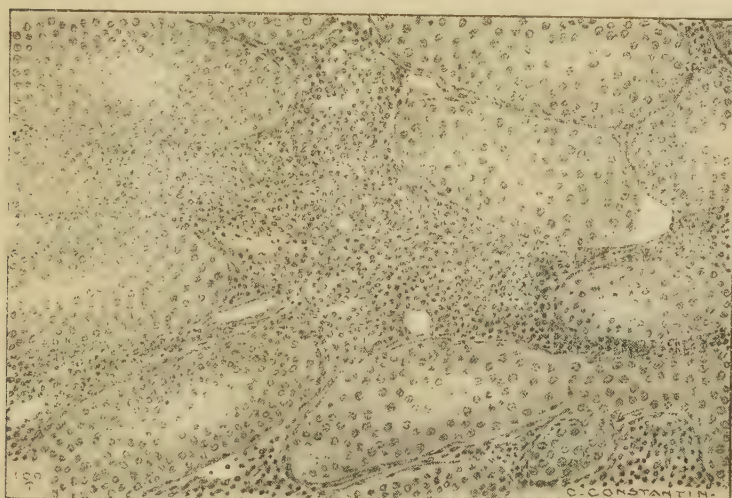


Fig. 43
Cobaye 32 C. Inoculation intratesticulaire
Altérations d'orchite interstitielle. Méthode de Mann

jours et qui guérit spontanément. Un épuisement rapide du virus rend difficiles les passages en série chez le cobaye. Les lésions histologiques des ganglions, banales le plus souvent, peuvent rappeler celles des adénopathies humaines.

Le cobaye ne réagit qu'exceptionnellement à l'inoculation intra-cérébrale.

Il en résulte que le cobaye n'est pas l'animal de choix

pour la conservation des souches de virus de la maladie de Nicolas-Favre. Il doit être avant tout, comme le conseille C. Levaditi, utilisé pour débarrasser le virus des germes de surinfection qui peuvent lui être associés.

LAPIN

Les résultats de l'expérimentation sur le lapin rendent impossible une description d'ensemble de la maladie conférée à cet animal. Il faut se borner à exposer les faits établis par les recherches successives.

Bien avant la découverte du virus, Darré et Dumas, Ravaut, Boulin et Rabeau, Capelli, inoculent le pus ganglionnaire humain à la cornée et dans la chambre antérieure de l'œil du lapin. Ils voient parfois se développer une kératite du type herpétique, non suivie d'encéphalite et qui a pu une seule fois être reproduite en série.

Ravaut et ses élèves n'obtiennent aucun résultat par inoculation du pus dans les veines et le névraxe du lapin. Montlaur injecte des doses massives de pus dans le péritoine de plusieurs lapins sans la moindre réaction locale ou générale.

Ultérieurement, après leur découverte du virus, Hellerström et Wassén font quelques essais négatifs sur cet animal. Puis, Paul Chevallier, Lévy-Bruhl, Moricard et Alquier provoquent chez le lapin, par inoculations intracérébrale, intra-oculaire et sous-cutanée, une méningo-encéphalite transmissible en série.

Freund et Reiss soutiennent de même la transmissibilité de la maladie au lapin, après inoculation intracérébrale et constatent la valeur antigène spécifique du névraxe.

Les lésions méningées sont diffuses et constituées par des amas leucocytaires avec de nombreux plasmocytes.

Le virus serait également pathogène pour le lapin, dans une proportion de 50 %, lorsqu'il est injecté directement dans les ganglions inguinaux.

C. Levaditi, P. Ravaut, P. Lépine et R. Schoen effectuent aussi de très nombreuses tentatives de transmission de la maladie au lapin. Ils se servent de souches entretenues par passages névrauxiques sur le singe et utilisent toutes les voies d'inoculation courantes : cornéenne, cérébrale, testiculaire, ganglionnaire, etc. Toutes ces tentatives restent totalement infructueuses.

Les conclusions des expériences semblables effectuées par Hellerström et Wassén, par Cohn et Kleeberg, Caminopetros, Phylactos et Photakis sont formulées dans le même sens.

En 1933, sous la direction de C. Levaditi et P. Ravaut, nous avons essayé de préciser l'affinité du virus pour le testicule et le névraxe du lapin, ainsi que la durée de sa conservation dans ces organes :

Le virus utilisé fut la souche *Kam...* entretenue par des passages réguliers sur le singe (inoculation transcrânienne ou intra-ganglionnaire), ou, alternativement, sur des simiens et des souris.

EXPÉRIENCE. — Une émulsion cérébrale provenant du *Macacus cynomolgus* n° 403 (inoculé par voie intra-cranienne le 8 novembre 1932 et mourant le 7^e jour), est administrée, à la dose de 0,5 cc., dans le testicule des lapins 464, 465, 468 et 469 T. Les deux premiers animaux sont sacrifiés le 3^e jour, les deux derniers le 12^e jour. L'examen histologique des lésions testiculaires révèle, le 3^e jour, des hémorragies interstitielles et des foyers inflammatoires constitués par des histiocytes, des lymphocytes, de rares cellules plasmatiques et de gros macrophages à noyau vésiculeux, dont le cytoplasme contient des granulations oxyphiles, souvent bigéminées et entourées d'une vacuole claire. Périorchite à polynucléaires, généralement caryolysés. Chez les lapins sacrifiés le 12^e jour, ces altérations offrent un caractère plus chronique : les foyers

inflammatoires sont plus discrets et parsemés de rares éosinophiles.

Une émulsion préparée avec les testicules des lapins 464 et 465 T, sacrifiés le 3^e jour, est inoculée, par voie transcranienne, au *Cynocephalus babuin* n° 547, le 19 novembre 1932. Le 5^e jour, l'animal paraît malade ; vers le soir, il montre de l'opisthotonos et un nystagmus latéral intermittent. Il succombe le 6^e jour. L'examen histologique de son névraxe révèle la présence d'altérations méningo-encéphalitiques caractéristiques et assez intenses.

Une émulsion préparée avec les testicules des lapins 468 et 469 T, sacrifiés le 12^e jour, est administrée, par voie intracérébrale, au *Cynocephalus babuin* n° 612, le 28 novembre 1932. L'animal, en apparence bien portant, est sacrifié le 29^e jour. L'examen histologique révèle, au niveau de l'écorce postérieure, des altérations intenses, consistant en manchons périvasculaires monocytaires et en foyers constitués par des éléments granulo-adipeux, associés à des éosinophiles et à des leucocytes polynucléaires. Légère méningite monocytaire et lymphomes périvasculaires dans la corne d'Ammon.

La même émulsion est inoculée, par voie transcranienne, à trois souris (n°s 306, 307 et 308), qui sont sacrifiées le 13^e jour. L'encéphale de ces animaux montre des altérations caractéristiques de méningo-encéphalite.

Il résulte de cette expérience que l'inoculation du virus lymphogranulomateux d'origine simienne (virus de passage) dans le testicule du lapin, y provoque des altérations d'orchite interstitielle persistant pendant douze jours au moins. Ces altérations coïncident avec la présence du virus dans le tissu testiculaire, présence révélée, le 3^e et le 12^e jour, par inoculation de ce tissu, aussi bien au singe qu'à la souris.

EXPÉRIENCE. — Une émulsion cérébrale provenant du *Cynocephalus babuin* n° 595 (inoculé par voie transcranienne le 18 novembre 1932 et sacrifié agonisant le 10^e jour) est injectée, à la dose de 0,5 cc., dans le testicule de sept lapins (de 488 à 494 T). Ces lapins sont morts ou ont été sacrifiés le 3^e, 12^e, 28^e, 33^e, 36^e et 55^e jours. L'examen histologique a révélé la présence de lésions d'orchite interstitielle discrète

chez les deux animaux sacrifiés le 3^e jour, et une intégrité absolue du testicule chez les sujets examinés après cette date.

Deux séries de passages ont été effectuées :

PREMIER PASSAGE. --- Testicules des lapins 488 et 489 T, sacrifiés le 3^e jour. Inoculation dans le cerveau des lapins 503 et 504 T et des souris 312 et 314. Les premiers de ces animaux ont été sacrifiés le 9^e jour, les derniers le 11^e jour. Les souris seules ont révélé des altérations de méningo-encéphalite lymphogranulomateuse. Enfin, l'encéphale des lapins 503 et 504 T a servi à inoculer deux autres lapins 596 et 597 T et le *Cynocephalus babuin* n° 615 ; l'examen ultérieur n'a montré aucune altération chez les deux lapins, et a révélé la présence de lésions discrètes chez le cynocéphale sacrifié le 10^e jour.

DEUXIÈME PASSAGE. --- Une émulsion testiculaire provenant des lapins 491 et 493 T, sacrifiés le 33^e jour, a été inoculée, par voie transcrânienne, aux souris 386 et 388, lesquelles offraient des traces de méningo-encéphalite lymphogranulomateuse le 19^e jour.

Cette seconde expérience montre que l'inoculation du virus de la maladie de Nicolas-Favre dans le testicule du lapin, provoque des altérations d'orchite interstitielle, apparente du 3^e au 12^e jour, mais s'effaçant par la suite. Le germe persiste quelque temps dans le tissu testiculaire, mais semble s'épuiser progressivement. Enfin, il paraît impossible de conférer au lapin une méningo-encéphalite lymphogranulomateuse en utilisant un virus ayant subi des passages dans le testicule de la même espèce animale.

Contrairement à ce qui a lieu lorsqu'on expérimente avec le neurovaccin, les essais analogues entrepris avec le virus lymphogranulomateux n'aboutissent pas à une adaptation de ce virus au névraxe du lapin. L'inoculation du germe détermine une orchite lymphogranulomateuse, avec présence du virus dans le tissu testiculaire, le 3^e et le 12^e jour, mais tout se borne là. Il n'y a ni véritable culture, ni transmissibilité en série.

Findlay, par la suite, confirme ces résultats. Ses essais

révèlent que le virus se conserve dix jours dans le cerveau du lapin, sans produire de symptômes de méningo-encéphalite. E. Wassèn ne le retrouve même plus au bout de dix jours.

Depuis ces expériences, Caminopetros et Phylactos, travaillant à Athènes, ont montré des faits nouveaux, dont voici le résumé, que donnent Nicolaș et Lebeuf :

A la séance du 11 juillet 1934 de la Société de pathologie exotique, Caminopetros conclut de ses expériences que le lapin et le cobaye sont réceptifs à l'inoculation intra-pulmonaire du produit virulent de broyage des ganglions lymphogranulomateux humains.

A la séance du 13 février 1935 de la même Société, L. Caminopetros et B. Photakis étudient l'histologie des lésions pulmonaires provoquées chez le lapin et le cobaye par l'inoculation dans le poumon du virus de la maladie de Nicolas-Favre. Ils montrent qu'à côté de l'hyperplasie lymphatique, évolue une hyperplasie réticulo-endothéliale et que la maladie de Nicolas et Favre doit être rangée dans le groupe des histiocytoses localisées, d'évolution bénigne. Un antigène préparé pour la réaction de Frei avec le poumon du lapin et du cobaye, serait plus actif que ceux qui proviennent de la pulpe ganglionnaire et de l'émulsion cérébrale des singes et des souris morts de méningo-encéphalite.

Dans un article récent, paru dans la *Presse Médicale* (27 mars 1935), A. Phylactos montre que le virus de la maladie de Nicolas-Favre se transmet au lapin par passages intra-cérébraux en série et provoque constamment une névraxite, vérifiée par des preuves cliniques, biologiques et histologiques. Cette névraxite ne se manifeste pas toujours par des symptômes cliniques bien évidents et reste souvent latente. L'auteur pense que le virus de la maladie de Nicolas-Favre peut se conserver dans

le névraxe du lapin, en provoquant une neuro-infection latente pendant assez longtemps, sans manifestation apparente. Cette infection occulte peut se transformer en une infection cliniquement apparente, soit spontanément, soit par passages en série du virus au névraxe de la même espèce animale. L'inoculation intra-cérébrale, faite simultanément avec l'inoculation périphérique sous-cutanée du virus de la maladie de Nicolas-Favre, paraît manifestement renforcer cette dernière par l'explosion d'une infection ascendante du névraxe du type clinique de la paralysie ascendante aiguë ; il semble même que cette infection ascendante du névraxe, commence par les nerfs périphériques, à la suite de cette inoculation sous-cutanée du virus. Le temps d'incubation paraît ainsi raccourci, à cause d'une diffusion d'emblée massive et rapide du virus dans le névraxe.

L'inoculation du virus dans la cornée du lapin s'obtient rarement, et quand elle réussit, elle se manifeste par le développement d'une kératite parenchymateuse diffuse. Cette infection cornéenne provoquée simultanément avec l'inoculation intra-cérébrale du virus au même animal, paraît renforcer l'infection et précipiter ainsi l'éclosion et l'évolution rapide de la névraxite.

L'antigène préparé avec une émulsion cérébrale de lapin ainsi infecté, donne une réaction de Frei constamment positive chez les sujets atteints de la maladie de Nicolas-Favre.

Quant à l'étude expérimentale du virus de la maladie de Nicolas-Favre sur le lapin, elle est d'une valeur diagnostique considérable, elle s'effectue facilement et satisfait pleinement aux exigences de la clinique, à cause de la commodité avec laquelle cet animal s'offre à l'expérimentation de ce virus et à la préparation de l'antigène, qui est égal, sinon supérieur à celui qu'on obtient avec

le cerveau du singe, animal si cher et si difficile à se procurer.

*
**

Que conclure de l'ensemble de ces constatations?

Pour l'instant, il faut attendre que ces expériences, parfois discordantes, soient répétées dans différents laboratoires. Deux faits restent indiscutables :

Le virus lymphogranulomateux peut végéter au moins quelques jours dans les organes du lapin. Il peut s'agir de variations du pouvoir pathogène. Les souches, entretenues depuis longtemps sur le singe, pourraient avoir perdu leur virulence vis-à-vis du lapin.

Chez le lapin, comme chez le singe et la souris, l'affinité tissulaire du virus lymphogranulomateux pour le système réticulo-endothélial paraît constante. C'est là le fait dont le présent travail se préoccupe avant tout autre (1).

CHAT

Levaditi, Ravaut, Schoen et Vaisman ont montré que le virus de la maladie de Nicolas-Favre est pathogène pour le jeune chat. L'inoculation intra-cérébrale d'une émulsion névraxique de singe atteint de lymphogranulomatose expérimentale (37° passage de la souche *Kam...*), détermine chez le jeune chat une méningo-encéphalite cliniquement inapparente, mais riche en germes virulents pour le singe *Cynocephalus babuin* (*loc. cit.*).

(1) Nous ne ferons pas appel aux recherches de Gordon, de Friedmann, de Van Rooyen, contrôlées par Paterni et Maroncelli. Ils constatent les propriétés encéphalitogènes du tissu lymphogranulomateux (l. aiguë) et de la moelle osseuse normale pour le névraxe du lapin. Cet agent pathogène, bien qu'il puisse traverser les filtres, ne serait pas un ultra-virus, car il résiste à des températures très élevées.

EXPÉRIENCE. — Le 20 juin 1932, on inocule, par voie intra-cérébrale, à un *Chat* n° 4, âgé d'environ 1 mois 1/2, 0,5 cc. d'une émulsion préparée avec le cerveau du *Macacus cynomolgus* n° 483. Ce singe avait été inoculé, par la même voie, avec une émulsion névrauxique des souris 181 et 182, sacrifiées 122 jours après l'injection transcranienne (souche *Kam...*) ; il est mort le 11^e jour, avec des altérations caractéristiques. Le chat n° 4 est sacrifié le 9^e jour, alors qu'il paraissait en parfaite santé.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Altérations intenses, localisées dans les méninges corticales et les septums. *Méninges corticales* : la pie-mère est œdématiée et infiltrée par des polynucléaires bien conservés, des lymphocytes, de rares cellules plasmatiques et des gros mononucléaires à protoplasme vacuolaire. Les lymphocytes et les polynucléaires sont disposés par groupes composés de chacune de ces espèces cellulaires. Ça et là, des lymphomes périvasculaires. *Septums* : amas de polynucléaires caryolysés, formant des abcès miliaires ; lymphocytes et gros mononucléaires à disposition périvasculaire. Prédominance des granulocytes. *Protubérance* : lésions intenses de méningite monocytaire basale, avec névrite et périnévrite des racines des nerfs craniens.

Le névraxe du *Chat* n° 4 contenait-il le virus lympho-granulomateux ? Afin de résoudre ce problème, on a pratiqué, le 30 juin, un passage sur le *Cynocephalus babuin* n° 572. Le 4 juillet, l'animal est malade, tremble, a les poils hérissés ; le lendemain, les troubles morbides s'accroissent, et le 6 juillet on constate du déséquilibre et du nystagmus vertical. Le 7 juillet, le singe est incapable de se tenir debout. Il est sacrifié le 7^e jour.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Ecorce cérébrale* : lésions intenses de méningite, œdème de la pie-mère avec infiltration par des monocytes, des gros mononucléaires et d'assez rares polynucléaires. Ça et là, lymphomes périvasculaires. Présence d'altérations analogues dans la corne d'Ammon et la protubérance.

Dans un second essai, un *Chat* n° 5, inoculé par voie intra-cérébrale avec notre virus de passage *Kam...*, a montré des troubles nerveux manifestes, douze jours après l'inoculation et a succombé le treizième jour. La cytologie des méninges et de l'écorce cérébrale (frottis) est caractéristique de la maladie de Nicolas-Favre expérimentale.

CONCLUSIONS. — Ces données prouvent que le jeune

chat doit être compris parmi les espèces animales susceptibles de contracter une infection, soit inapparente, soit apparente, après inoculation transcranienne du virus lymphogranulomateux entretenu par des passages sur le singe et la souris.

EXPÉRIENCE, PREMIÈRE INOCULATION. — Le *Cynocephalus babuin* n° 568 est inoculé, par voie transcranienne, avec la souche lymphogranulomateuse Kam... (38^e passage). L'animal succombe le 10^e jour ; il présente des lésions méningo-encéphaliques, caractéristiques et intenses. Son cerveau sert à préparer une émulsion, qui est injectée, par la même voie, au *Chat* n° 5. Le 12^e jour, l'animal paraît malade, se heurte aux parois de sa cage, titube. Il succombe le lendemain. Culture du cerveau stérile. L'examen histologique révèle les altérations suivantes : au niveau de l'encéphale, méningite des septums constituée par des polynucléaires, des lymphocytes et des gros mononucléaires à protoplasma vacuolaire, contenant des inclusions (débris de granulocytes). Mêmes modifications histologiques dans les méninges de la base (protubérance).

Premier passage. — Des fragments de l'encéphale du Chat 5, ayant séjourné pendant quatre jours à la glacière (— 2°), servent à préparer une émulsion qui est inoculée, par voie transcranienne, au *Chat* 7. Le 9^e jour, l'animal paraît malade, il montre des troubles de motilité analogues à ceux que présentent les singes atteints de la maladie de Nicolas-Favre expérimentale. Le chat succombe le 9^e jour. Culture du cerveau : stérile. L'examen histologique révèle les altérations suivantes. *Encéphale* : lésions intenses ayant, comme siège, les méninges corticales et la pie-mère des septums ; ces lésions inflammatoires sont constituées par des polynucléaires et des monocytes, principalement par des gros macrophages à noyaux lobés. Ça et là, légers manchons périvasculaires dans le parenchyme cérébral. Infiltration mono- et granulocytaire des plexus choroïdes. Au niveau du mésocéphale, on observe des altérations intenses des plexus, s'accompagnant d'une dilatation marquée des ventricules et d'hémorragies périvasculaires. Ces modifications sont très apparentes dans les méninges qui séparent les circonvolutions cérébelleuses.

Deuxième passage. — Des fragments de l'encéphale du Chat 7 servent à préparer une émulsion qui est inoculée, par voie intra-cérébrale, au Chat 8. L'animal ne montre aucun trouble nerveux apparent. Il est sacrifié le 18^e jour. Culture

du cerveau : stérile. L'examen microscopique révèle les altérations suivantes : plaques de méningite corticale et septale, constituées par des lymphocytes et surtout par de gros mononucléaires à cytoplasma vacuolaire. Lymphomes périvasculaires, analogues à ceux décrits par C. Levaditi, Ravaut, Lépine et Schoen chez le singe. Ces lésions caractéristiques de la maladie de Nicolas-Favre sont bilatérales.

Quatrième et dernier passage. — Sur le Chat 9, en utilisant une émulsion névraxique fraîche provenant du Chat 8. L'animal maigrit, mais ne montre aucun trouble nerveux. Il succombe le 13^e jour. Culture du cerveau : stérile. L'examen histologique ne révèle aucune lésion apparente des méninges ou du parenchyme cérébral.

Ces expériences prouvent que le jeune chat est susceptible de contracter une méningo-encéphalite lymphogranulomateuse, après inoculation transcranienne du virus de la maladie de Nicolas-Favre entretenu sur le singe. La maladie expérimentale peut, soit évoluer d'une manière cliniquement inapparente, soit se terminer par la mort, consécutive à un syndrome nettement méningé et cérébelleux. Toutefois, à en juger par l'expérience qui vient d'être relatée, les passages de cerveau à cerveau ne peuvent se continuer indéfiniment. Ces passages s'arrêtent dès la 4^e inoculation. On assiste ainsi à une véritable autostérilisation du névraxe, entrant dans le cadre des « neuro-infections mortelles autostérilisables » observées, en premier par C. Levaditi, Sanchis-Bayarri et Schoen.

CONCLUSIONS. — *Le jeune chat est susceptible de contracter la méningo-encéphalite lymphogranulomateuse provoquée par le virus de la maladie de Nicolas-Favre entretenu sur le singe. La maladie peut évoluer, soit d'une manière cliniquement inapparente, soit revêtir l'aspect d'une méningite mortelle. Toutefois, les passages de cerveau à cerveau, pratiqués sur cette espèce*

animale, s'arrêtent à un moment donné par suite de l'autostérilisation du névraxe (loc. cit.).

CHIEN

Nicolau inocule dans la région inguinale du chien, une émulsion effectuée avec un ganglion poradénique prélevé chez l'homme. En 80 % des cas, une adénopathie fébrile se développe, qui atteint son maximum en trois ou quatre jours. A cinq reprises différentes, il a pu réaliser de tels passages. Findlay confirme ces résultats et constate la persistance du virus vingt-trois jours après l'inoculation.

RAT

De même que C. Levaditi et ses collaborateurs, Findlay ne peut produire la méningo-encéphalite chez le rat. Le virus se conserverait à peine cinq jours dans le névraxe de cet animal.

E. Wassèn a constaté la virulence du cerveau treize jours après l'inoculation, mais sans observer aucune action pathogène *in situ*.

ECUREUIL

A. Caminopetros, Photakis et Phylactos ont constaté la conservation du virus dans le cerveau de cet animal pendant une durée de trois semaines.

SOURIS GRISE

Findlay a observé la conservation du virus lympho-granulomateux dans les organes du *Microtus agrestis* pendant environ trente jours.

POULET ET GRENOUILLE

Von Ham et Lichtenstein n'ont obtenu que des résultats négatifs chez ces animaux au bout de une et deux semaines.

CHEVAL ET MOUTON

Les essais d'immunisation que C. Levaditi et ses collaborateurs ont effectués sur le cheval et le mouton, n'ont été suivis d'aucun résultat positif.

*

Conclusions

Souris. — La longue conservation du virus lympho-granulomateux dans l'encéphale de la souris, chez laquelle il détermine une méningo-encéphalite transmissible en série, permet l'utilisation de cet animal pour l'entretien des souches isolées chez l'homme.

Les éléments virulents persistent beaucoup moins longtemps lorsque le virus est injecté en dehors du névraxe.

Quel que soit le mode d'infection, la barrière hémato-névraque n'empêche pas toujours la dissémination du virus dans tout le système réticulo-endothélial, cérébral et périphérique, contrairement à ce qu'il advient au cours de la maladie expérimentale du singe.

Cobaye. — Le névraxe du cobaye paraît peu réceptif au virus.

Les injections périphériques déterminent chez lui une lésion locale, suivie d'adénopathie régionale, qui permet quelques passages en série, la souche utilisée perdant rapidement sa virulence.

Le cobaye paraît l'animal de choix pour dissocier le virus de la maladie de Nicolas-Favre, des germes de surinfection qui peuvent l'accompagner.

Lapin. — Le virus peut végéter quelques jours dans les organes du lapin. Il apparaît nettement pathogène dans certaines conditions expérimentales.

Le *chat*, le *chien*, l'*écureuil*, la *souris grise* sont également réceptifs à l'infection.

Le *cheval*, le *rat*, le *poulet*, la *grenouille* paraissent réfractaires.

L'ensemble de ces résultats, moins systématisés que ceux relatifs à la maladie expérimentale de l'espèce simienne, révèlent, cependant, comme eux l'affinité tissulaire du virus de la maladie de Nicolas-Favre vis-à-vis des éléments dérivés du mésoderme, et plus particulièrement du conjonctif histiocytaire.

CHAPITRE VI

EXPÉRIMENTATION SUR L'HOMME ET LE CHIMPANZÉ CARACTÈRES IDENTIQUES DES DIFFÉRENTES SOUCHES ISOLÉES

I. — MALADIE DE NICOLAS-FAVRE GANGLIONNAIRE

La transmission à l'homme de la maladie de Nicolas-Favre a été étudiée bien avant la découverte du virus lymphogranulomateux. Le caractère contagieux de la maladie est déjà mis en évidence par les observations classiques de Nicolas et Favre, Müller et Justi, Ross, etc., et par les cas bien connus de contamination chirurgicale.

Du point de vue expérimental, les tentatives d'inoculation de la maladie à des sujets sains, effectuées par J. Lacassagne et Lebeuf, Nicolau et Banciu, sont cependant négatives. Seules celles de Paul Chevallier et Jean Bernard sont suivies de succès. Ces auteurs injectent le broyat de ganglions humains à trois sujets ; l'un d'eux réagit par une adénopathie inguinale et une réaction de Frei positive. Ce fait capital réalise le premier cas de transmission expérimentale de la maladie humaine.

L'impossibilité dans laquelle nous sommes de réinoculer la maladie au porteur par scarification cutanée, a déjà été constatée par les vénéréologues du *xix^e* siècle. Ce

fait, confirmé par Nicolas, Favre, Lacassagne et Lebeuf, constitue d'ailleurs un moyen de différenciation de cette maladie avec le chancre mou.

Ravaut, utilisant la voie intra-dermique, obtient un résultat légèrement différent. En effet, ce mode de réinoculation au porteur de son propre pus non chauffé, produit des lésions d'intensité variable, allant de la simple papule à un nodule parfois légèrement ulcéreux en son centre.

« Qu'il s'agisse d'une réinoculation véritable, ou d'une réaction allergique semblable à celle de Frei, peu importe. En tout cas, cette réinjection de pus frais ne détermine jamais d'adénopathie et c'est là le point capital. » Et Ravaut conclut pour l'homme : « Une atteinte antérieure détermine rapidement un état d'immunité qui empêche toute réinoculation, ou tout au moins en atténue presque complètement la virulence, la réduisant à une minime lésion locale. »

*
**

La transmission expérimentale de la maladie de Nicolas et Favre aux simiens, puis aux autres animaux de laboratoire, devait être complétée par l'étude de la réceptivité de l'homme vis-à-vis des souches isolées sur l'animal.

C'est par analogie avec le traitement de la paralysie générale par l'association d'injections pyrétogènes, malaria ou fièvre récurrente, et pour tenter de combler les échecs de cette thérapeutique, que C. Levaditi, A. Marie et Pierre Lépine ont pratiqué la première tentative d'inoculation à un malade atteint de paralysie générale.

OBSERVATION. — N..., 35 ans, paralysie générale offrant tous les symptômes classiques et sérologiques ; agitation, démence prononcée, malariathérapie sans succès.

Le 5 juin, une émulsion cérébrale concentrée, provenant du *Cynocephalus babuin* n° 351, mort sept jours après l'inoculation transcranienne (12° passage sur le singe de la souche Kam...) est inoculée, par voie intra-dermique, à la face interne du prépuce du malade N... Rien de particulier pendant l'incubation, dont la durée a été d'environ trente-cinq jours. Pas d'accident initial visible.

Le 10 juillet 1931, on constate les modifications suivantes : adénopathie inguinale typique. A droite, quelques ganglions gros, tuméfiés, durs, déjà fixés en profondeur. A gauche, très grosse adénopathie dure de tous les ganglions de l'aîne soudés en masse, très fortement indurée, faisant sous la peau une saillie du volume d'un œuf. La palpation est indolore et n'arrive pas à séparer les ganglions les uns des autres. La peau n'est pas adhérente, ni enflammée. Rien à l'endroit de l'inoculation : ni accident primitif, ni trace visible de l'inoculation. Ganglions sous-axillaires non perceptibles. Cet essai autorisait C. Levaditi, Marie et P. Lépine à formuler les conclusions suivantes : « Le virus isolé des ganglions inguinaux d'un sujet atteint de lymphogranulomatose inguinale, entretenu sur le singe par des inoculations intra-cérébrales et ayant subi 12 passages sur cette espèce animale, conserve sa virulence pour l'homme. Inoculé par voie intra-dermique au prépuce d'un paralytique général, il provoque une adénopathie inguinale bilatérale, offrant l'aspect clinique et caractéristique de la maladie de Nicolas-Favre, au début de son évolution.

Ce premier résultat a été confirmé et complété par E. Wassén, à l'aide de souches isolées par inoculation de pus de provenance humaine à la souris. Sur sept essais, il a obtenu sept résultats positifs, alors que les deux témoins injectés, l'un avec du cerveau de souris normale, et l'autre avec du cerveau de souris contaminée et chauffé trois heures à 56°, n'ont nullement réagi. De plus, il lui a été donné de constater que la maladie expérimentale de l'homme revêt en tous points l'aspect de la maladie décrite par Nicolas et Favre.

Les premiers symptômes apparaissent quinze à vingt-quatre jours après l'inoculation. Les abcès stellaires

intra-ganglionnaires sont entourés d'une bordure de cellules épithélioïdes. Enfin, la réaction de Frei devient positive du sixième au treizième jours après l'infection. Le sang défibriné de l'homme ne serait pas virulent pour le singe, huit, trente et un et même cinquante-six jours après l'infection, et le pouvoir neutralisant du sérum apparaîtrait du douzième au dix-septième jour.

Il fallait compléter ces constatations obtenues à l'aide de souches de provenance ganglionnaire, par une étude semblable des souches d'origine ano-rectale.

II. — ANO-RECTITES VEGETANTES (1)

Nous avons vu qu'il est possible de déceler le virus de la maladie de Nicolas-Favre (virus lymphogranulomateux) dans les végétations rectales de sujets atteints d'ano-rectite ulcéro-végétante, ou de rétrécissement inflammatoire du rectum, par des inoculations à des animaux d'expérience.

Ces constatations montraient qu'il y avait identité entre le virus provocateur de la maladie de Nicolas-Favre et le germe isolé des ano-rectites végétantes et sclérosantes, et, par conséquent, l'*unicité étiologique des deux affections*.

Deux sortes de preuves ont été invoquées en faveur de cette conception. D'abord, l'identité des altérations histo-pathologique constatées chez les singes inoculés, soit avec les souches isolées des ganglions lymphatiques (maladie de Nicolas-Favre), soit avec les souches obtenues de végétations ano-rectales. Ensuite, le fait que les anti-

(1) Ce chapitre est presque entièrement emprunté à la communication de C. Levaditi, P. Mollaret et L. Reinié, à l'Académie de médecine, les éléments de la discussion étant trop importants pour qu'il n'en soit fait qu'un simple résumé.

gènes de Frei, préparés avec l'encéphale de simiens contaminés avec des germes de source ano-rectale, provoquaient une intradermoréaction typique chez les malades atteints de lymphogranulomatose inguinale.

De tels arguments paraissaient suffisamment démonstratifs. Cependant, à l'occasion des rapports présentés par Gatellier et Weiss, et par Bensaude et Lambling, au dernier Congrès de Chirurgie, M. Frei a formulé certaines réserves, et émis des doutes quant à la validité des conclusions de P. Ravaut, C. Levaditi et leurs collaborateurs. Voici comment l'inventeur de l'intradermoréaction qui porte son nom, s'est exprimé à ce sujet :

« Après avoir rappelé que, dès 1928, en collaboration avec Mme Koppel, il a indiqué, un des premiers, les relations possibles entre certaines vulvites et rectites proliférantes, d'une part, la maladie de Nicolas-Favre, d'autre part, M. Frei soutient que « la stase est la cause déterminante, aussi bien des affections génitales que des affections rectales ». Les altérations des ganglions et des vaisseaux lymphatiques, associées à celles des veines attenantes, provoqueraient une stase dans les régions génitales, anales et rectales, stase qui serait le point de départ d'ulcérations, d'inflammations, de suppurations et de proliférations non spécifiques. Les objections formulées par M. Frei au sujet de la conception de Ravaut, Levaditi et leurs collaborateurs, sont d'ordre biologique, histologique et expérimental ».

OBJECTIONS D'ORDRE BIOLOGIQUE. — Le fait que des antigènes préparés avec des produits prélevés chez des malades atteints d'ano-rectite, provoquent des intradermo-réactions semblables à celles que l'on obtient avec des antigènes élaborés au moyen de ganglions lymphogranulomateux, ne prouve nullement l'identité étiologique des deux affections. La raison en est, affirme M. Frei, que

des cutiréactions analogues peuvent être enregistrées avec le pus urétral d'urétrite chronique type Waelsch, urétrite qui n'a rien de commun avec la lymphogranulomateuse inguinale (parallergie de Roessle).

OBJECTIONS D'ORDRE HISTOLOGIQUE. — « L'image histologique », dit M. Frei, « de ces lésions génitales et rectales, ressemble souvent à celle des bubons lymphogranulomateux. Mais peut-être s'agit-il aussi, dans ces cas, de phénomènes parallergiques, car les altérations histologiques ne sont, finalement, qu'une expression des processus biologiques.

OBJECTIONS D'ORDRE EXPÉRIMENTAL. — Après avoir cité nos recherches, confirmées par Lohe, Rosenfeld, Schlossberger et Krumiech, M. Frei conteste la spécificité des altérations méningo-encéphalitiques provoquées chez le singe par l'inoculation du virus lymphogranulomateux (peu importe son origine inguinale ou rectale), de même que celle des intradermo-réactions obtenues avec des antigènes préparés avec l'encéphale des simiens malades. Il se peut, en effet, prétend l'auteur, que les végétations ano-rectales « contiennent encore d'autres virus », différents de celui de la maladie de Nicolas-Favre. « Il existe une seule preuve expérimentale certaine de la présence du virus vivant lymphogranulomateux dans la vulve ou dans le rectum ; c'est en injectant à des hommes sains, ou le tissu génital et rectal même, ou le cerveau de singes inoculés de ce tissu, et en produisant, de ce fait, chez l'homme, une maladie de Nicolas-Favre ».

C'est pour mettre fin à cette discussion que C. Levaditi, P. Mollaret et L. Réinié ont réalisé les expériences suivantes, à l'aide de la souche *M...* isolée d'un cas de recto-colite primitive, dont l'observation est relatée plus haut.

Etude expérimentale de la souche M ..

I. INOCULATION A LA SOURIS. — Alors que trois souris (137 à 139), inoculées avec les ganglions des cobayes 50 D, 51 D, et 52 D, ayant reçu l'émulsion préparée avec le fragment du côlon sigmoïde, n'ont montré aucune

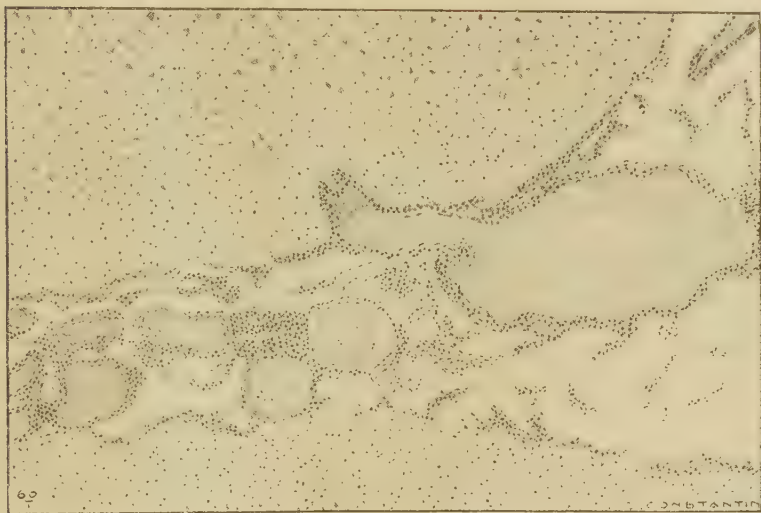


Fig. 44

Cynocephalus babuin 877. Premier passage de la souche M. sur singe
Altérations lymphogranulomateuses des méninges septales. Giemsa

lésion encéphalique lymphogranulomateuse, par contre, six autres souris (146, 147, 148, 149, 152, 153, auxquelles on avait administré, par voie transcrânienne, la souche M... après son premier passage sur le *Cynocéphale* n° 877 (fig. 44) ont succombé du sixième au trentième jour, par suite d'une méningo-encéphalite lymphogranulomateuse caractéristique. Il en fut de même de sept autres souris, inoculées, de la même manière, avec le

cerveau du *Cynocephalus babuin* n° 884, deuxième passage sur singe de la souche M...

Cette expérience montre que le virus lymphogranulomateux d'origine colique n'est pas pathogène pour la souris, après un premier passage sur le cobaye, alors qu'il se montre hautement virulent pour cette espèce animale, après une ou deux inoculations successives, pratiquées à des simiens réceptifs.

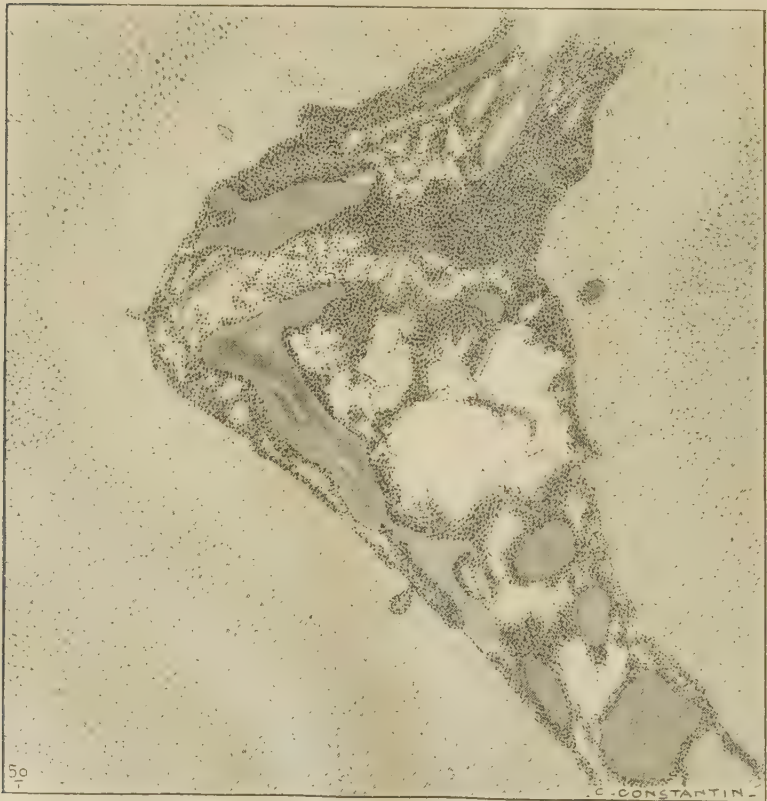


Fig. 45

Cynocephalus babuin 884. Deuxième passage de la souche M. sur singe
Altérations lymphogranulomateuses de l'encéphale. Giemsa

II. INOCULATION AU CHIMPANZÉ. — *Le Troglodytes niger* femelle *Mata-Hari* est inoculé, le 27 novembre 1933, avec la souche M... provenant du *Cynocephalus babuin* n° 884 (mort le sixième jour) ; altérations caractéristiques intenses (fig. 45) : a) dans les ganglions inguinaux droits ; b) par voie intra-dermique et par scarification, dans la muqueuse rectale. Le deuxième jour, la région périganglionnaire inguinale droite est tuméfiée, la peau est tendue, adhérente, rosée. L'animal mange peu, ses poils sont hérissés, les selles sont liquides. Le 3 décembre, le chimpanzé est en meilleure santé ; gros paquet ganglionnaire dans la région inguinale inoculée. Le dixième jour, excision partielle, sous anesthésie générale, des ganglions inguinaux hypertrophiés et des ganglions axillaires gauches, légèrement tuméfiés ; prélèvement de sang. Les ganglions, tant inguinaux qu'axillaires, de même que le sang, servent à des inoculations.

Le Chimpanzé succombe par suite de l'anesthésie au somnifène. Nécropsié sitôt après la mort, ses ganglions (mésentériques, inguinaux, axillaires gauches et poplités droits), ainsi que ses organes (rate, foie, rein, capsules surrénales, névraxe, moelle osseuse), sont inoculés à des souris, par voie intra-cérébrale. Par ailleurs, la muqueuse rectale excisée, sert à préparer une émulsion qui est injectée dans la région inguinale de deux cobayes. Enfin, tous les tissus sont soumis à un examen histologique détaillé. Voici les résultats enregistrés :

1° *Examen histologique.* — Aucune altération apparente de l'écorce cérébrale, de la corne d'Ammon, de la protubérance et des ganglions poplités. Foie : absence de lymphomes, mais dilatation vasculaire et dégénérescence grasseuse intense des cellules hépatiques (fig. 46). Rein : néphrite épithéliale corticale, avec destruction des noyaux, atrophie glomérulaire et calcification partielle

des glomérules. *Rate* : polynucléose et hyperhémie. *Ganglions mésentériques* : foyers nécrotiques, riches en polynucléaires.

Les coupes des *ganglions inguinaux droits* (point d'inoculation) révèlent des altérations intenses, pareilles

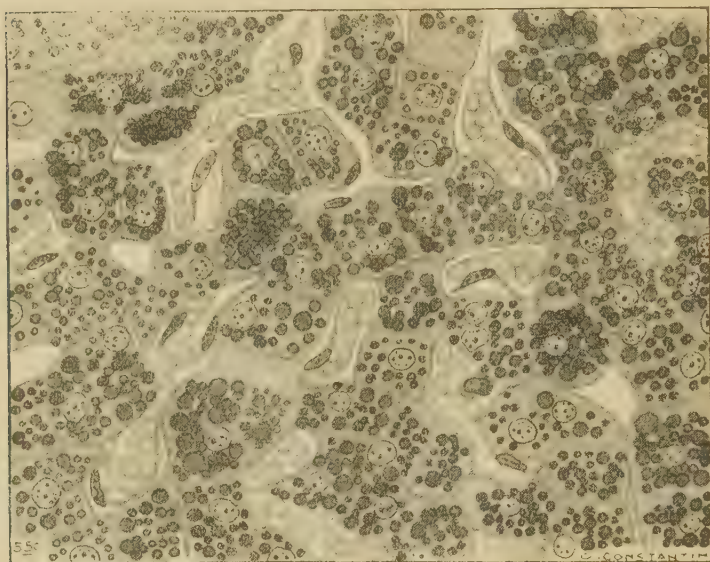


Fig. 46

Chimpanzé M. H. H.

Dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques

Méthode : Rouge écarlate-Hémalun-éosine

à celles que l'on constate dans la maladie de Nicolas-Favre humaine, avec nombreux foyers suppuratifs (fig. 47 et 48). Les *ganglions axillaires* excisés montrent des lésions analogues, mais bien moins marquées. *Rectum* : La muqueuse rectale, manifestement altérée microscopiquement, est le siège de modifications histologiques intenses : desquamation de l'épithélium et ulcérations

multiples. L'infundibulum des glandes est dissocié par de véritables lymphomes riches en gros monocytes basophiles, lymphocytes et cellules plasmatiques. Par suite de la desquamation du revêtement épithélial, les follicules lymphoïdes se trouvent à nu (fig. 49 et 50).

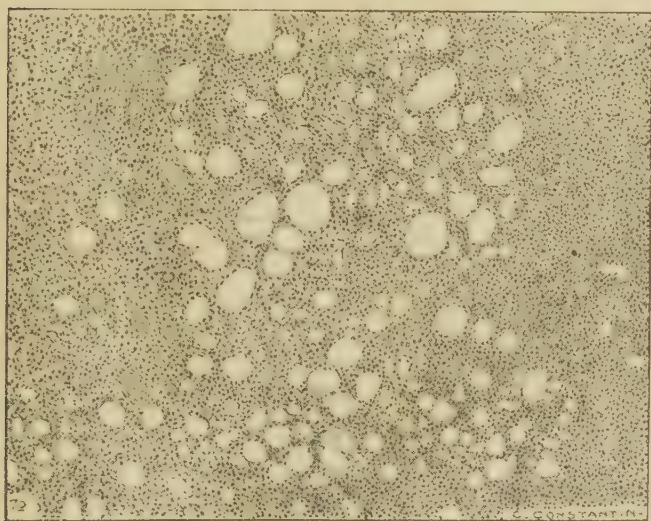


Fig. 47

Chimpanzé Mala-Hari

Ganglion inguinal inoculé. Foyer d'inflammation. Giemsa *

L'ensemble de ces constatations microscopiques montre que certaines des lésions constatées, en particulier celles qui intéressent la masse ganglionnaire de la région inguinale inoculée, les ganglions axillaires et la muqueuse rectale sont en rapport avec le virus lymphogranulomateux administré. Par contre, les altérations rénales et hépatiques paraissent antérieures à l'inoculation virulente et indépendantes d'elles. Ces dernières altérations

expliquent, d'ailleurs, la mort de l'animal par suite de l'anesthésie au somnifène.

2° *Virulence.* — A) Aucun des *organes*, examinés du point de vue de la teneur en virus lymphogranuloma-

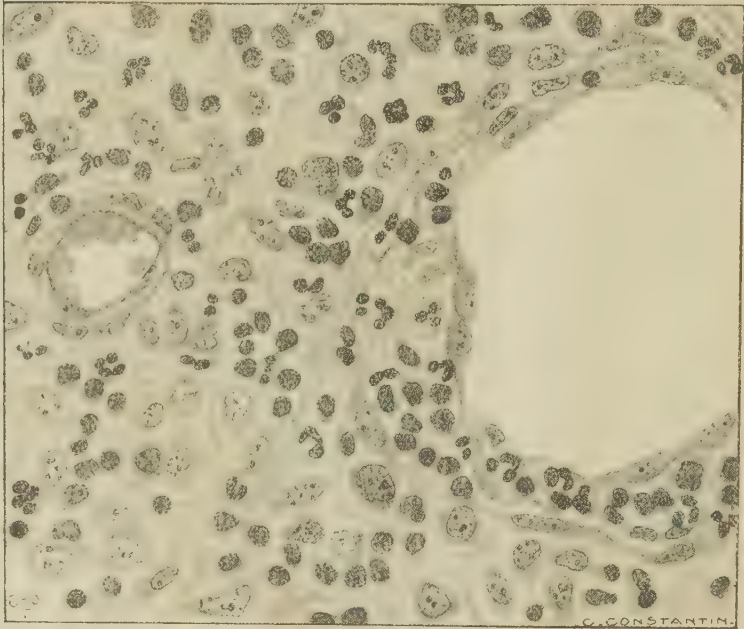


Fig. 48
Chimpanzé Mata-Hari. Ganglion inguinal inoculé
Infiltration par les polynucléaires. Giemsa

teux, pas plus que les divers constituants du sang circulant (sang défibriné, plasma, plaquettes, hématies, globules blancs), ne s'est révélé porteur de germes pathogènes pour la souris (inoculation transcranienne).

B) *Virulence des ganglions lymphatiques périphériques.* — a) *Ganglions inguinaux droits* : inoculation, par voie intra-cérébrale, au *Cercopithecus callithrix*

n° 901 (8 décembre). Le dix-septième jour, incoordination des mouvements ; le onzième jour, tremblements généralisés ; le treizième jour, l'animal est couché en état de paralysie généralisée. Il est sacrifié. L'examen histologique révèle des altérations intenses de l'écorce cérébrale, de la corne d'Ammon et de la protubérance,



Fig. 49

Chimpanzé Mata-Hari. Muqueuse rectale
Desquamation du revêtement épithélial. Ulcération
Altérations inflammatoires de la sous-muqueuse. Giemsa

en tous points semblables à celles que présentent les simiens réceptifs, inoculés, de la même manière, avec des souches de virus isolées chez des sujets atteints de la maladie de Nicolas-Favre. En outre, les mêmes lésions ont été constatées chez trois souris (269, 270 et 271),

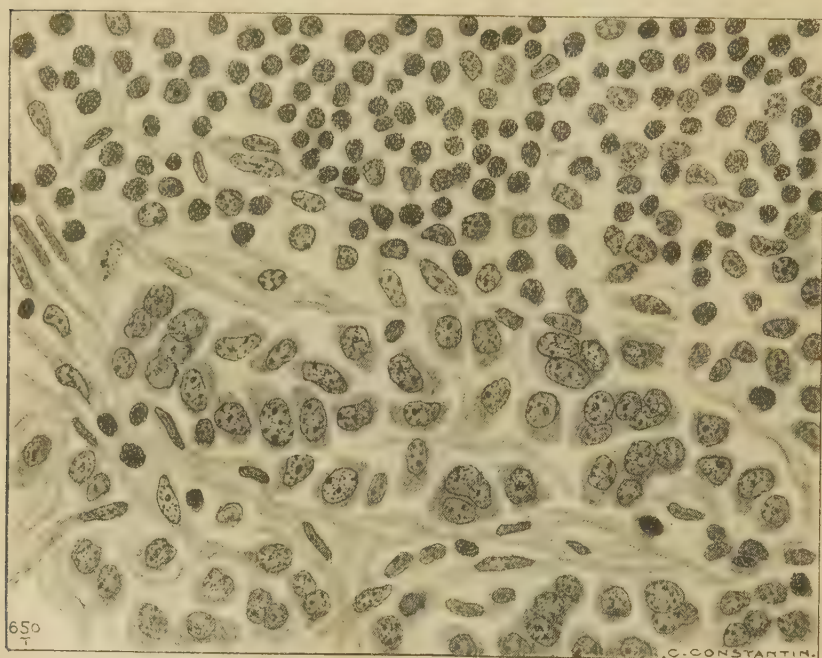


Fig. 50

Chimpanzé Mata-Hari. Rectum

Foyers lymphocytaires dissociant les éléments épithéliaux glandulaires. Giemsa

injectées par voie intra-cérébrale, avec les mêmes ganglions inguinaux prélevés après la mort de Mata-Hari (fig. 51).

b) *Ganglions axillaires.* — Inoculation au *Cercopithecus callithrix* n° 900, lequel succombe sans lésions le vingt-quatrième jour. Toutefois, un passage fait sur le

Callithriche 912, provoque la mort du simien en dix jours, avec des modifications histologiques apparentes du système nerveux central. Enfin, des lésions analogues, quoique peu marquées, sont décelées dans le névraxe de deux souris (272 et 273) inoculées dans le cerveau avec les mêmes ganglions axillaires, excisés *post mortem*.

C) *Virulence de la muqueuse ano-rectale*. — Des frag-



Fig. 51

Souris 270

Inoculation transcranienne des ganglions inguinaux du
Chimpanzé Mata-Hari. Hémalun

ments de la muqueuse ano-rectale sont inoculés dans la région inguinale de deux cobayes, 76 D et 77 D. Les animaux réagissent par une induration manifeste de la masse ganglionnaire et du tissu environnant ; ils sont sacrifiés le dixième jour. La nécropsie révèle une adéno-

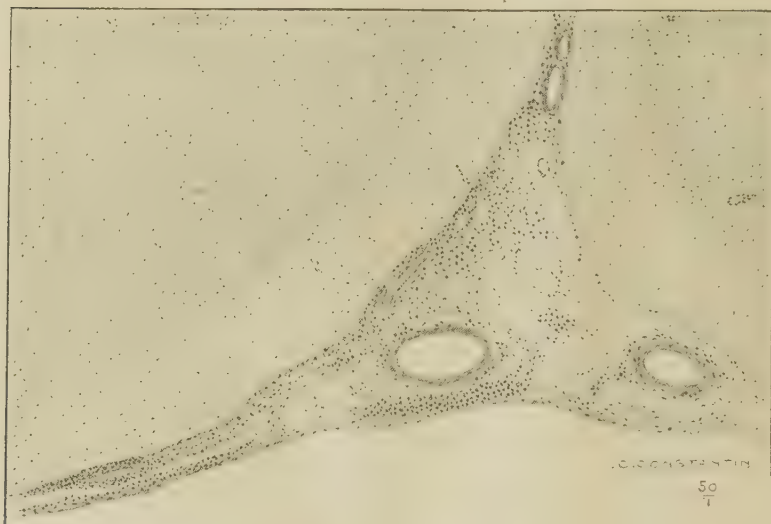


Fig. 5.

Cercopithecus callithrix 906
Inoculation du virus provenant de la muqueuse rectale
du *Chimpanzé Mata-Hari*. Giemsa

cellulite très accentuée, surtout chez le cobaye 77 D. L'examen histologique permet de constater une périadénite fibroblastique et hémorragique intense. Une émulsion, préparée avec les ganglions et le tissu cellulaire périganglionnaire des deux cobayes, est administrée, par voie intra-cérébrale, au *Cercopithecus callithrix* n° 906. L'animal, en apparence bien portant, est sacrifié le quinzième jour. *Examen histologique* : méningite corticale

à polynucléaires, périvascularite monocyttaire, légers foyers d'encéphalite (fig. 52 et 53). Au niveau de la corne d'Ammon, on constate une méningite intense des septums, constituée par de gros mononucléaires contenant des inclusions, des lymphocytes et d'assez nombreux polynucléaires.

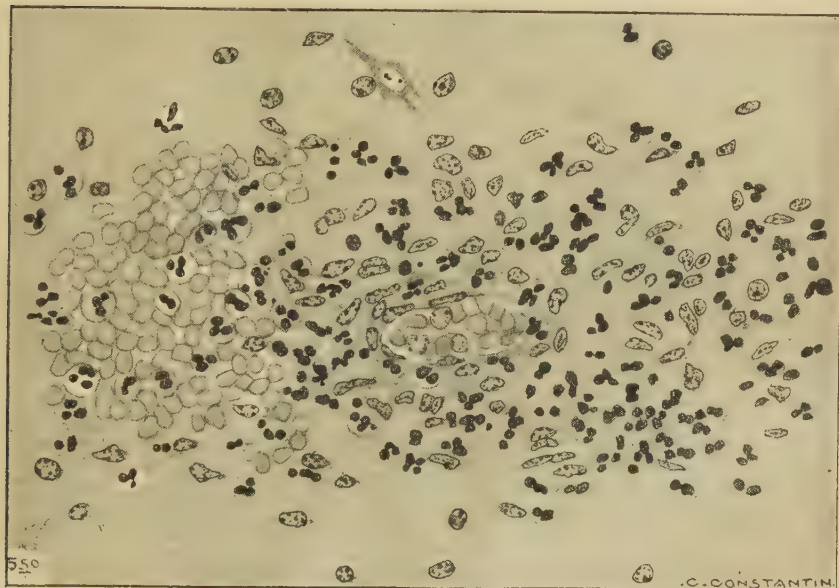


Fig. 53
Cercopithecus callithrix 906. Foyer d'encéphalite. Giemsa

CONCLUSIONS. — L'inoculation d'une souche de virus lymphogranulomateux, isolée de la muqueuse du côlon sigmoïde chez un sujet atteint de recto-côlite primitive, réalisée par voie intra-ganglionnaire et rectale, à un Chimpanzé, a déterminé une polyadénite généralisée et une rectite inflammatoire et ulcéralive, accompagnées de la présence du virus spécifique, aussi bien dans les gan-

glions lymphatiques inoculés et d'autres glandes lymphogènes, que dans la muqueuse ano-rectale, et cela onze jours après l'inoculation.

III. INOCULATION A L'HOMME. — En l'espoir d'obtenir



Fig. 54

Malade Sc. Collection purulente préputiale
au point d'inoculation de la souche M

un effet thérapeutique chez deux paralytiques généraux ayant été soumis, sans succès, à la *pyrétothérapie soufrée*, au traitement par le *Stovarsol* sodique et à la *malaria-thérapie*, on leur a inoculé la souche M. (ayant déjà subi deux passages sur le singe), à l'un d'eux par voie intra-

ganglionnaire, à l'autre par voie *préputiale*. Ci-après, les observations de ces sujets :

OBSERV. I. — Sc... (Eugène), 37 ans, chauffeur, entré à la clinique neurologique de la Salpêtrière pour anarthrie et paralysie générale.



Fig. 55

*Malade Sc. Collection purulente préputiale
au point d'inoculation de la souche M. Adénite inguinale*

Etat démentiel. Aucun signe neurologique, sauf inégalité pupillaire et signe d'Argyll-Robertson.

Ponction lombaire : Albumine : 0,56 ; lymphocytes : 13 ; réaction de Pandy, positive ; réaction de Weichbrodt, positive ; réaction de Wassermann : positive ; réaction du benjoin colloïdal : 2222222221000000.

Malariathérapie. — Pas d'amélioration clinique, amélioration légère dans le liquide céphalo-rachidien.

Réaction de Frei, le 26 novembre : négative, avec les antigènes 872 et 877.

Le 28 novembre 1934, inoculation sous-cutanée, à la base du prépuce, de 0 cc. 5 virus (1). Le lendemain, réaction locale nette, avec œdème de la verge et fièvre à 39° disparaissant en deux jours. Rétrocession des signes locaux, mais, douze jours plus tard, se développe une petite collection froide, en même temps qu'apparaît une adénopathie inguinale bilatérale, prédominant à droite (fig. 54 et 55).

Le 14 décembre, *réaction de Frei fortement positive* avec l'antigène n° 872, souche *Kamm*, d'origine lymphogranulomateuse, et l'antigène n° 877 (souche sigmoïde *M*). Formule sanguine normale.

Le 16 décembre, ponction de la collection (0,5 cc.) pour une inoculation au singe.

Fistulisation ultérieure du trajet, qui persiste pendant plusieurs semaines. Parallèlement, s'efface l'adénopathie inguinale bilatérale.

Pas d'amélioration clinique, ni humorale.

OBSERV. II. — Bon... Louis, 34 ans, livreur, entré à la clinique neurologique de la Salpêtrière pour paralysie générale datant de trois ans. On note, en effet : baisse globale des facultés intellectuelles, sans délire surajouté.

Dysarthrie considérable. Tremblement de la langue. Inégalité pupillaire avec signe d'Argyll-Robertson. Vivacité des réflexes tendineux.

Ponction lombaire. Albumine : 0 gr. 45 ; lymphocytes : 8 ; réaction de Pandy : positive ; réaction du benjoin colloïdal : 1222222222000000.

La syphilis remonte à 1919 (chancre de la verge).

Le malade est d'abord traité, en 1933, par la *pyrétothérapie soufrée* et par le *Stovarsol sodique*. Amélioration après quatre mois, avec retour du liquide céphalo-rachidien à la normale.

Rechute humorale en 1934, traitée par *malariathérapie*, puis la *récurrentothérapie* (*Spirochaeta nowyi*), sans bénéfice humoral.

Réaction de Frei le 26 novembre 1934 : négative.

Inoculation le 28 novembre de 1 cc. de virus, au contact d'un petit ganglion inguinal droit. Réaction thermique : 38°9

(1) La souche *M*. avait été inoculée d'abord au *Cynocephalus babuin* n° 877, ensuite au *Cynocephalus babuin* n° 884.

le soir même, 39° le lendemain. Réaction discrète locale, disparue en quarante-huit heures.

Dix jours plus tard, apparition d'une tuméfaction ganglionnaire du volume d'un œuf de pigeon, avec péri-adénite mal limitée. Pas de fièvre (fig. 56).



Fig. 56

Malade Bon... Adénite inguinale droite

Le 14 décembre, réaction de Frei fortement positive avec l'antigène n° 872 et l'antigène n° 877.

Examen de sang. — Leucopénie légère avec mononucléose.

Rétrocession très lente de la tuméfaction ganglionnaire, sans aucun stade de fluctuation, même limitée.

Aucune modification du liquide céphalo-rachidien.

INOCULATIONS. — Le pus obtenu, le 16 décembre 1934, par ponction de la collection préputiale du malade Sc... est examiné microscopiquement, puis inoculé à un singe et à plusieurs souris. Ce pus contient un grand nombre de polynucléaires, en partie caryolysés, de rares lymphocytes et quelques gros mononucléaires (fig. 57). Il est administré, par voie transcranienne, au *Cercopithecus callithrix* n° 905 (17 décembre). Le 25 décembre, l'animal titube, tremble et présente du nystagmus. Incoordination des mouvements, le 27 décembre ; le 29 décembre, le simien se déplace avec peine ; il succombe le treizième jour. L'examen microscopique révèle des lésions très intenses et généralisées de méningo-encéphalite à gros monocytes et à polynucléaires (fig. 58). Quant aux cinq souris inoculées (314 à 318), elles ont été examinées du huitième au vingt-deuxième jour, et ont toutes montré des altérations intenses de lymphogranulomatose méningo-encéphalique (1).

CONCLUSIONS. — a) L'inoculation d'une souche de virus lymphogranulomateux provenant d'un cas de rectocolite primitive, pratiquée dans les ganglions inguinaux d'un paralytique général, a déterminé une tuméfaction ganglionnaire avec péri-adénite, et provoqué un état allergique (2) spécifique, vis-à-vis, non seulement d'un antigène de Frei préparé avec cette même souche, mais encore, fait hautement important, à l'égard d'un autre antigène élaboré avec une souche lymphogranulomateuse

(1) Un examen de la virulence des divers constituants du sang du malade B... pratiqué le quarante-quatrième jour, par inoculation du sang total, du plasma, des hématies et des leucocytes à un singe (*Cercopithecus callithrix* n° 914), et à des souris, a fourni un résultat totalement négatif.

(2) La réaction cutanée de ces deux sujets était nulle avant l'inoculation de la souche M.

isolée chez un sujet atteint de la maladie de Nicolas-Favre proprement dite, et entretenue par des passages sur le singe ;

b) Une inoculation semblable, effectuée chez un autre paralytique général dans le prépuce, par voie transcuta-

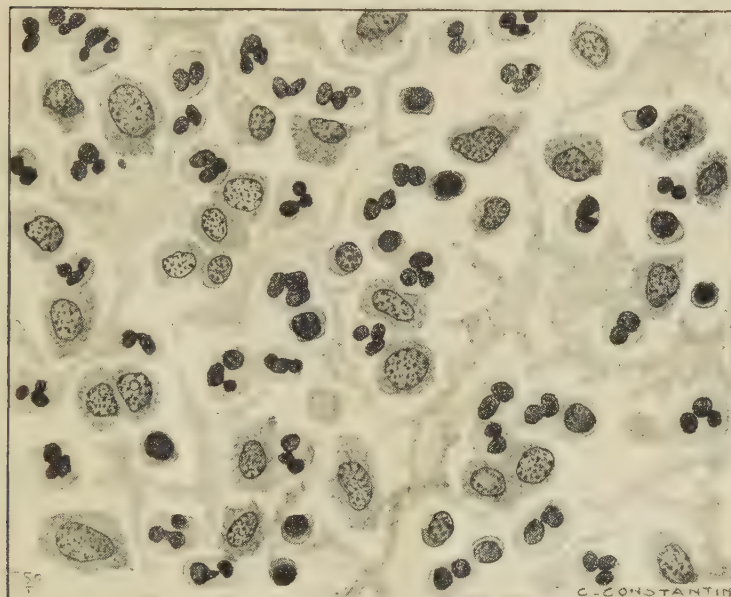


Fig. 57

Frottis du pus de l'abcès préputial du malade Sc.
Gros monocytes, polynucléaires et rares lymphocytes
Bleu de méthylène phéniqué

née, a déclenché, in situ, une collection purulente locale, accompagnée d'adénopathie inguinale bilatérale, prédominante surtout à droite. Le pus obtenu par ponction de la collection préputiale contenait, dix-jours après, le virus de la maladie de Nicolas-Favre, pathogène tant pour le singe que pour la souris. De plus, ce malade s'est com-

porté exactement comme le premier, en ce qui concerne son état allergique acquis à l'égard des mêmes antigènes de Frei. La lésion préputiale apparue après l'injection de la souche M, ressemble étonnamment aux accidents préputiaux spontanés de l'homme, de nature lymphogranulomateuse (thrombo-lymphangite de la verge), décrits récemment par Waldemar Coutts et par Lévy-Franckel et Temerson (forme cutanée secondaire).



Fig. 58
Cercopithecus callithrix 905
Altérations lymphogranulomateuses des septums
Inoculation du pus du malade Sc. Giemsa

IV. RÉACTION DE FREI. — Plusieurs antigènes de Frei, préparés avec l'encéphale de singes inoculés avec la souche M., qui ont révélé les lésions méningo-encéphaliques les plus intenses (n^{os} 884, 905, 901), ont fourni des intradermo-réactions moyennement, ou fortement positives et rigoureusement spécifiques, chez des sujets atteints de la maladie de Nicolas-Favre typique. C'est ce qui résulte des données communiquées par M. Durel, à la suite de recherches faites dans le service de M. le Professeur Gougerot.

V. PROPRIÉTÉS VIRULICIDES DES SÉRUMS. — Enfin, l'examen des propriétés virulicides du sérum a permis de confirmer l'ensemble des résultats exposés précédemment. En effet, on a utilisé, d'une part, le sérum d'un sujet atteint de lymphogranulomatosose inguinale typique, d'autre part, le sérum de l'un des paralytiques généraux dont l'observation a été résumée ci-dessus. Chez ce dernier malade, le sang a été prélevé quarante et un jours après l'inoculation virulente. L'action virulicide de ces deux sérums, ainsi que d'un troisième sérum normal témoin, a été appréciée à l'égard de deux souches de virus lymphogranulomateux : la souche Kam... (maladie de Nicolas-Favre), et la souche M... (recto-côlite). Les inoculations-test ont été faites à la souris par voie transcranienne. Il résulte de ces expériences que la neutralisation a été complète, quels que soient les sérums et les souches utilisés, à l'exception du sérum normal.

CONCLUSIONS. — Il a été possible à C. Levaditi, P. Molaret et L. Reinié de démontrer, par tous les moyens expérimentaux et cliniques dont on dispose à l'heure actuelle, l'identité absolue entre une souche de virus lymphogranulomateux provenant d'un sujet atteint de recto-côlite primitive, et les souches du même virus isolées des

gânglions lymphatiques de malades présentant la symptomatologie classique de la maladie de Nicolas-Favre. Cette identité découle des résultats positifs fournis aussi bien par l'inoculation à des animaux réceptifs (Chimpanzé, catarrhiniens inférieurs et souris), que par l'inoculation à des paralytiques généraux.

Ces conclusions, renforcées par le comportement des antigènes de Frei préparés avec des souches d'origine rectale ou ganglionnaire, confirment ainsi la conception de Ravaut, Levaditi et leurs collaborateurs, à savoir que, *du point de vue étiologique, la maladie de Nicolas-Favre, d'une part, certaines ano-rectites végétantes ou sclérosantes primitives ou secondaires d'autre part, reconnaissent un seul et même agent pathogène : « L'ULTRA-VIRUS LYMPHOGRANULOMATEUX ».*

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

L'aspect de la maladie de Nicolas-Favre expérimentale varie suivant les modes d'injection et les êtres vivants auxquels est inoculé le virus lymphogranulomateux.

SIMIENS.

L'inoculation intra-cérébrale détermine, chez le singe, une méningo-encéphalite aiguë ou chronique mortelle, transmissible en série. Les cas de maladie asymptomatique, de résistance à l'infection, ou de neuro-infection mortelle autostérilisable, sont exceptionnels.

La valeur antigène du névraxe des animaux infectés permet la préparation d'un antigène de Frei spécifique, d'origine simienne, utilisé pour l'INTRADERMO-REACTION ou l'HEMO-REACTION.

Les lésions histologiques du névraxe, inflammatoires et suppuratives à la période aiguë de la maladie, prolifératives et lymphogènes à la phase chronique, se localisent aux éléments d'origine mésodermique, sans que les cellules dérivées de l'ectoderme en subissent l'atteinte.

Le virus ne reste pas localisé au névraxe ; il dépasse la barrière hémato-névraxique, et, véhiculé par la lymphe et les leucocytes, se disperse aux régions de l'organisme riches en cellules histiocytaires.

L'inoculation intra-préputiale détermine, chez le singe, un accident local d'aspect nodulaire, à tendance ulcéralive, suivi d'une polyadénite inguinale et axillaire. Le germe, qui peut être décelé dans les ganglions de l'aîne pendant une centaine de jours, en disparaît ultérieurement.

La maladie expérimentale est également transmissible aux espèces simiennes inférieures, lorsque le virus est, soit déposé sur la peau de l'abdomen préalablement scarifiée, soit inoculé dans les ganglions inguinaux, le péritoine, la rate, l'intestin,

la moelle osseuse, l'œil, ou une articulation. La cornée ou les muqueuses urétrale, anale et nasale, ne sont pas réceptives.

Pour toutes ces voies d'inoculation, la barrière hémato-névrauxique empêche la dissémination du virus au système nerveux central. Cette absence de neurotropisme, jointe au défaut de neuroprobiasie et d'affinité cornéenne, oppose la maladie de Nicolas-Favre expérimentale aux **ECTODERMOSIS NEUROTROPES**.

SOURIS.

La maladie de Nicolas-Favre expérimentale peut être reproduite, chez la souris, sous forme de méningo-encéphalite spécifique transmissible en série, sans que le virus perde sa virulence à l'égard de l'homme ou du singe. La maladie, le plus souvent asymptomatique, parfois apparente, est exceptionnellement mortelle.

Les altérations histologiques du névraxe, qui s'accompagnent de lésions lymphogènes du foie et de la rate, sont du même type que celles des simiens. Elles disparaissent vers le centième jour, bien que le virus puisse persister plus longtemps dans cet organe (deux cent trois jours).

Lorsque l'ultravirus est inoculé dans les veines, le péritoine, les ganglions lymphatiques, les testicules et la peau, sa durée de conservation est écourtée. Elle paraît même nulle après injection intra-oculaire ou intra-préputiale.

Quel que soit le mode d'injection, la barrière hémato-névrauxique n'empêche pas toujours la dissémination du virus dans le conjonctif histiocytaire, contrairement à ce qui a lieu dans la maladie expérimentale de l'espèce simienne.

La réceptivité de la souris, plus faible que celle du singe, lui permet cependant d'être employée utilement pour la conservation des souches et la mise en évidence du virus dans une émulsion donnée.

COBAYE.

Le névraxe du cobaye paraît peu réceptif au virus. Les injections périphériques déterminent une lésion locale, suivie d'adénopathie régionale, qui ne permet que quelques passages en série, la souche utilisée perdant rapidement sa virulence.

Le cobaye paraît être l'animal de choix pour dissocier le virus de la maladie de Nicolas-Favre des germes de surinfection qui peuvent l'accompagner.

LAPIN.

Le virus lymphogranulomateux peut végéter au moins quelques jours dans l'organisme du lapin, et apparaît nettement pathogène dans certaines conditions expérimentales. L'irrégularité des résultats observés peut s'expliquer par des variations du pouvoir pathogène, les souches entretenues longtemps sur le singe pouvant perdre leur virulence pour le lapin.

Le CHAT, le CHIEN, l'ECUREUIL, la SOURIS GRISE sont également réceptifs à l'infection.

Le CHEVAL, le RAT, le POULET, la GRENOUILLE y semblent réfractaires.

HOMME.

La maladie expérimentale de l'homme, consécutive aux inoculations intra-préputiales ou intra-ganglionnaires, est semblable en tous points à la maladie observée par les cliniciens.

Identité des différentes souches isolées

Toutes les méthodes expérimentales et cliniques actuellement utilisées, ont permis de montrer l'identité absolue qui existe entre une souche de virus lymphogranulomateux provenant d'un sujet atteint de recto-côlite primitive, et les souches du même virus isolées des ganglions lymphatiques de malades présentant les symptômes classiques de la maladie de Nicolas-Favre. Les différentes maladies expérimentales, observées à partir de souches ganglionnaires et de souches ano-rectales, sont les mêmes, quelle que soit le virus employé, aussi bien après inoculation aux différents animaux réceptifs, qu'aux paralytiques généraux. Cette identité révèle que l'ultra-virus spécifique, doué de propriétés antigènes, auquel est due la maladie de Nicolas-Favre ganglionnaire, peut être retrouvé à partir de divers types de rétrécissements du rectum, d'esthiomènes vulvaires, de chancres d'inoculation, ou même d'une muqueuse vaginale saine en apparence. Ce germe constitue le lien biologique qui permet de réunir ces syndromes en une seule maladie, dont ils ne seraient que des localisations, ou des stades différents.

★★

La maladie de Nicolas-Favre expérimentale réalise une infection superposable par bien des points aux infections microbiennes. Le virus détermine des lésions au point d'inoculation et aux organes lymphopoiétiques directement tributaires (premiers relais ganglionnaires). Il disparaît du lieu d'inoculation, et, transporté par la lymphe et les leucocytes du sang, se disperse aux organes riches en cellules histiocytaïres. Ce mécanisme révèle l'affinité tissulaire du virus de la maladie de Nicolas-Favre vis-à-vis du système réticulo-endothélial, et plus généralement des dérivés du mésoderme.

Vu :

LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
P. CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLÉTY.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. TH. ANWYL-DAVIES, J. KING, M. FINDLAY : Lymphogranuloma inguinale [Poradenitis nostras] (*The Lancet*, 1933, p. 289).
2. A. DE BELLA : Lymphogranulomatose inguinale de Nicolas et Favre (*Pathologica*, 1924, 16, 364, p. 37. — *Ref. Ann. Dermat. et Syph.*, 1925).
3. E.-P. DE BELLARD : Subacute inguinale poradenitis, or climatic bubo (*Journ. of Trop. Med. and Hyg.*, 1926, vol. 29, p. 103. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1926, vol. 21, p. 384).
4. R. BEN AICHE : Le rétrécissement du rectum (*Thèse Alger*, 1935).
5. BENSAUDE et LAMBLING (*Paris Médical*, T. 18, 30 avril 1932).
6. H. BERGSTRAND : Über sogenannte Corynebakterien und ihre Verwandten nebst Bemerkungen über Bakterien im Allgemeinen (*Acta Med. Scand.*, 1920, Bd 53, p. 209).
7. BERNUCCI : I caratteri clinici ed anatomici della linfogranulomatosi inguinale subacuta, studiata in rapporto alle linfoadeniti inguinali subacuta di natura diversa (*Giorn. Ital. di Dermat. e Sifilol.*, 1926, vol. 67, p. 472. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1927, vol. 21, p. 382).
8. BERNUCCI : Sulla linfogranulomatosi di Nicolas et Favre (*Giorn. Ital. di Dermatol. e. Sifilol.*, 1926, vol. 67, p. 898. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1927, vol. 21, p. 383).
9. G. BERTACCINI : Contributo alla quistione della linfogranulomatosi inguinale subacuta [Nicolas et Favre] (*Giorn. Ital. di Dermat. e Sifilol.*, 1926, vol. 67. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1927, vol. 22).
10. E. BLANC : Note sur certaines adénites sans cause apparente, observées en Chine. Shanghai, 1895 (*La Semaine Méd.*, 1896, p. 56).
11. R. DE BLASIO : Résultats produits par l'inoculation directe dans les ganglions lymphatiques du cobaye du pus prélevé chez des malades atteints de maladie de Nicolas-Favre (*Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, 1931, T. 38, p. 1519).
12. A. L. BLOOMFIELD : The bacterial flora of lymphatic glands (*The Arch. Int. Med.*, 1915, vol. 16, p. 197).

13. C. BONNE : Studien über klimatische Bubonen, II. Die pathologische Histologie der klimatischen Bubonen (*Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indie*, 1933, Bd. 73, p. 527-533. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1933, vol. 46, p. 519).
14. C. BONNE, v. d. HORST, M. A. PET : Studien über klimatische Bubonen. IV. Experimentelle Untersuchung (*Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indie*, 1933, Bd. 73, p. 536-542. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1933, Bd. 46, p. 520).
15. C. BONNE, v. d. HORST, M. A. PET : Studien über klimatische Bubonen. VI. Infektion der Menschen mit Hirnvirus der Affen (*Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indie*, 1933, Bd. 73, p. 544-547. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1933, Bd. 46, p. 521).
16. L. BORY : Le chancre lymphogranulomateux (*Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, 1921, T. 28, p. 451).
17. L. BORY : Sur la signification des corpuscules chromatophiles dans les lésions du micro-chancre poradénique [Maladie de Nicolas-Favre] (*Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, 1925, T. 32, p. 175).
18. J. BRAULT : Traitement des adénites inguinales à forme aiguë et subaiguë (*Lyon Médical*, 1894).
19. J. BRAULT : Bubons froids d'origine banale (*Lyon Médical*, 1895).
20. J. BRAULT : Adénites inguino-crurales subaiguës d'origine infectieuse banale (*Semaine Méd.*, 1896).
21. J. BRAULT : Pseudo-éléphantiasis de la verge consécutif à l'ablation des ganglions inguinaux (*Ann. Dermat. et Syph.*, 1897, p. 215).
22. J. BRAULT : Les infections localisées lentes et atténuées (*Arch. Générales Méd.*, 1899, p. 183).
23. J. BRAULT : Note à propos des bubons climatériques (*Bull. Soc. Chir.*, 1907).
24. J. BRAULT : Les bubons climatériques (*Traité des maladies des pays chauds*, 1908).
25. J. BRAULT : Les bubons dits climatériques (*Gazette des Hôp.*, 1909).
26. E. BRUMPT : La lymphogranulomatose inguinale doit-elle être nommée bubon climatique ? (*Bull. Acad. de Méd.*, 1935, 5 février, p. 162).
27. C. H. BUNTING, J. L. YATES : Cultural results in Hodgkins disease (*The Arch. Int. Méd.*, 1913, vol. 12, p. 236).
28. A. BUSCHKE, A. BOAS, v. VASARHELYI : Klinische und experimentelle Erfahrungen über Lymphogranuloma inguinale (*Med. Klin*, 1931, Bd. 27, p. 1562).
29. A. CADDY : Climatic buboes [Twelve cases in Calcutta] (*Ind. Med. Gaz.*, 1902, vol. 37, p. 257. — *Ref. after Phylactos*).
30. A. CALMETTE, C. GUÉRIN : *Hommage à la mémoire du Professeur Jean Cantacuzène*, 1934, p. 103.

31. J. CAMINOPETROS, A. PHYLACTOS, B. PHOTAKIS : Lymphogranuloma inguinale in Greece (C. R. Soc. Biol., 1932, T. 110, 21, p. 445).
32. J. CAMINOPETROS (Soc. de Pathol. Exot., 13 juin 1934).
33. J. CAMINOPETROS : Réceptivité du lapin et du cobaye au virus de la lymphogranulomatose inguinale (Soc. de Pathol. Exot., 15 juillet 1934).
34. J. CAMINOPETROS : Recherches épidémiologiques et expérimentales sur la maladie de Nicolas et Favre. Longue persistance du virus de cette maladie dans l'organisme humain (Soc. de Pathol. Exot., 12 juin 1935).
35. J. CANTLIE : Climatic Bubo (Brit. Med. Journ., 26 sept. 1896. — *Lancet*, 2 janv. 1897. — *Journ. Trop. Med.*, juin-juillet 1899).
36. J. CANTLIE, R. T. HAWLETT : Bacteriology of Climatic Bubo [An organism recovered from a case from India] (Brit. Med. Journ., 17 sept. 1904, p. 669 ; 23 avril 1904, p. 953).
37. J. CAPPELLI : Sulla linfogranulomatosi inguinale subacuta di Nicolas et Favre. Contributo di osservazioni cliniche, anatomo-patologiche, sperimentali (Giorn. Ital. Mal. Ven. e Pelle., 1924, vol. 65, p. 3. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1924, vol. 12, p. 492).
38. J. CAPPELLI : Sulla linfogranulomatosi inguinale cutanea di Nicolas e Favre (Giorn. Ital. Mal. Ven. e Pelle., 1924, vol. 65, p. 396. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1924, vol. 14, p. 120).
39. J. CAPPELLI : Per la conoscenza della linfogranulomatosi inguinale subacuta [Nicolas-Favre] (Giorn. Ital. di Dermatol. e Sifilol., 1926, vol. 67, p. 506. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1927, vol. 21, p. 383).
40. CASTELLANI et LOW : Climatic bubo in Uganda (*Journ. Trop. Med.*, 1903).
41. CHASSAIGNAC : *Traité pratique de la suppuration et du drainage chirurgical*, 1859.
42. CHEVALLIER, LEVY-BRUHL, R. MORICARD, P. ALQUIER (Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph., 1931, T. 38, p. 754).
43. P. CHEVALLIER, LEVY-BRUHL, R. MORICARD (Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph., 1931, T. 38, p. 652).
44. P. CHEVALLIER, J. BERNARD : Les variations de la virulence expérimentale de la poradénite chez l'homme (Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph., 1932, T. 39, p. 763).
45. P. CHEVALLIER, J. BERNARD : La méningite chronique atténuée de la poradénite inguinale humaine (*Le Sang*, 1932, p. 573).
46. P. CHEVALLIER, J. BERNARD : Les adénopathies inguinales (Bibl. de la Revue de Médecine, 1932).
47. J.-L. CLAUDE : Contribution à l'étude de la lymphogranulomatose inguinale subaiguë à foyers purulents intra-ganglionnaires d'origine génitale probable, peut-être vénérienne (Thèse de Lyon, 1913).

48. SIMON CLÉMENT : Lettres à un médecin praticien (Masson et *Bull. Méd.*, 1930, février).
49. R. COBB, W. J. SIMPSON : Pectis ambulans (*Ind. Med. Gaz.*, 1896, vol. 31-32, p. 393, p. 413).
50. A. COHN, L. KLEEBOERG : Experimenteller Beitrag z. lymphogranuloma inguinale (*Derm. Woch. schr.*, 1931, Bd 92, p. 580).
51. A. COHN, L. KLEEBOERG : Zur lymphogranuloma inguinale-infektion des Affen (*Derm. Woch. schr.*, 1933, Bd. 96, p. 342).
52. A. A. COLLIER : Uebertragung des Geflügelpestvirus auf Mäusegehirn und Rattenhoden (*Zschr. f. Hyg.*, 1932, Bd. 113, p. 751).
53. W. COUTTS, F. LANDA PERRONI, J. MARTINI : Lymphogranuloma inguinale Antigen als Rezeptor in der Wassermannschen Komplementbindungs-reaktion (*Derm. Woch. schr.*, 1934, Bd. 98, p. 558).
54. W. COUTTS : *Annales des maladies vénériennes*, T. 30, 1935, p. 26.
55. J. S. COVISA, J. BEJARANO, J. GAY-PRIETO : Drei Fälle von subacuter inguinaler Lymphogranulomatose (*Actas Dermosifil.*, 1926, vol. 19, p. 26).
56. J. DARIER : Sur la maladie de Nicolas-Favre (*Bull. Acad. de Médecine*, 1935, 12 février, p. 210).
57. DARRE et DUMAS : Sur l'étiologie de la lymphogranulomatose inguinale subaiguë à foyers purulents intraganglionnaires (*C. R. Soc. Biol.*, 1921, T. 84, p. 923).
58. DIND : *Third French Dermatological Congress*, Brussels, 1926, 25-28 juillet.
59. R. DOERR, S. SEIDENBERG, L. WHITMAN : Untersuchungen über das Virus der Hühnerpest (*Zschr. f. Hyg.*, 1931, Bd. 112, p. 732).
60. M. DURAND, J. NICOLAS, M. FAVRE : Lymphogranulomatose inguinale subaiguë d'origine génitale probable peut-être vénérienne (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris. Séance du 31 janvier 1913*, T. 35, p. 274. — *Bull. et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 6 fév. 1913. — *Idem* : *Province Médicale*, 8 fév. 1913).
61. M. DURAND, J. NICOLAS, M. FAVRE : Lymphogranulomatose localisée de l'aîne (*Lyon Médical, Soc. de Chir. de Lyon*, Séance du 20 fév. 1913, p. 64, 77. — *Lyon Chirurgical*, 1^{er} mai 1913).
62. M. FAVRE : Note sur des recherches bactériologiques à propos d'une variété d'adénites inflammatoires de la région inguinale [Lymphogranulomatose inguinale] (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance du 18 mars 1921*, T. 45, p. 395).
63. M. FAVRE : Sur l'étiologie de la lymphogranulomatose subaiguë à propos de la communication de M. Carlo Gamna (*Presse Méd.*, 1924, T. 32, p. 651).

64. FEISENBAUM : « Etude de l'étiologie et du traitement chimio-thérapeutique des rectites sténosantes et des rétrécissements inflammatoires du rectum » (Thèse Paris, 1935).
65. N. FIESSINGER, R. CATTAN : La microleucocyto culture (Bull. de la Soc. Méd. des Hôp., 26 octobre 1928, T. 52, n° 29. — *Le Sang*, 1929, T. 3, n° 3, p. 241).
66. N. FIESSINGER : La bactériopexie de défense dans les septicémies (*Presse Méd.*, 16 juillet 1930, n° 57).
67. G. M. FINDLAY : Relationship of Climatic Bubo and Lymphogranuloma inguinale (*The Lancet*, 1932, 2 juillet, p. 11).
68. G. M. FINDLAY : Experiments on the transmission of the virus of Climatic Bubo to animals (*Trans. Roy. Soc. Trop. Méd.*, 1933, vol. 27, p. 35).
69. O. FISCHER : Über eine Hautreaktion bei klimatischen Bubonen (*Klin. Woch. schr.*, 1928, T. 6, p. 255).
70. A. FLEISCHNER : Über klimatische Bubonen (*Arch. f. Schiffsz-u. Trop Hyg.*, 1909, vol. 13, p. 471).
71. Von FONTOYNONT (Tananarive) : Les bubons climatiques [Thirty natives, six Europeans] (*Semaine Méd.*, 1907, volume 27, p. 251).
72. C. FORSSNER : Reomorfa baciller i blod, lymfkörtlar och ledexsudat (*Nord. Med. Ark.*, 1915, Avd. 11, H. 11, n° 12).
73. E. FRAENKEL, H. MUCH : Bemerkungen zur Aetiologie der Hodgkin'schen Krankheit u. des Leukaemia lymphatica (*München. Med. Woch. Schr.*, 1910, Bd. 13, n. 685).
74. E. FRAENKEL, H. MUCH : Über die Hodgkin'sche Krankheit (Lymphomatosis granulomatosa) ins besonders derer Aetiologie (*Zschr. f. Hyg.*, 1910, Bd. 67, p. 159).
75. W. FREI : Eine neue Hautreaktion bei lymphogranuloma inguinale (*Klin. Woch. Schr.*, 1925, Bd. 4, p. 2148).
76. W. FREI : Beitrag zur Spezifität der lymphogranuloma inguinale reaktion (*Klin. Woch. Schr.*, 1927, Bd. 6, p. 2042).
77. W. FREI, H. HOFFMANN : Experimentelles und klinisches zum Lymphogranuloma inguinale (*Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1927, vol. 153, p. 179).
78. W. FREI : Lymphogranulomatosis inguinalis (*Klin. Woch. Schr.*, 1927, 23, p. 1097).
79. W. FREI : XLIII^e Congrès de Chirurgie. Tiré à part. Imprimerie Brodard et Taupin, Coulommiers.
80. W. FREI, A. KOPPEL : 90. Vers. dtsh. Naturf. u. Ärzte in Hamburg, 1928 (*Zentr. Bl. f. Hautkrankh.*, 28, p. 409).
81. W. FREI, A. KOPPEL : Ulcus vulvae, chronicum elephantiasicum (Esthiomène) und sogenanntes Syphilome anorectal als Folgeerscheinungen der Lymphogranulomatosis (*Klin. Woch. Schr.*, 1928, Bd. 49, p. 1920).
82. W. FREI : *Neue Deutsche Klinik.*, 1930, Bd. 6, p. 543.
83. W. FREI, S. HELLERSTROM, E. WASSEN, J. WIESE : Intracerebrale Impfungen mit Ulcus molle-Bacillen bei Affen (*Klin. Woch. Schr.*, 1932, Bd. 27, p. 1143).

84. W. FREI : Lymphogranulomatosis inguinalis (*Die Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1934, Bd. V. Herausgegeben v. Arzt, Liu. Zieler, K.).
85. FREUDENTHAL (*Deutsch. Med. Woch. Schr.*, 1930, T. II, p. 2216).
86. H. FREUND, F. REISS : Uebertragung des Lymphogranuloma inguinale auf Kaninchen und Meerschweinchen (*Klin. Woch. Schr.*, 1931, Bd. 36, p. 1658).
87. U. FRIEDMAN : L'agent pathogène de la moelle osseuse normale (*British Med. Journ.*, 1934, n° 3820).
88. S. GALLEGO CATALAYUD : Die das spezifische Antigen hemmenden Antikörper im serum von Kranken mit venerischem Lymphogranulom (*Actas Dermo-sifil.*, 1933, 25, pp. 443-451. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1933, Bd. 46, p. 124).
89. C. GAMNA : Sulla linfogranulomatosi inguinale. Ricerche cliniche ed etiologiche (*Arch. per le Scienze Med.*, 1923, Bd. 46, p. 31. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1924, Bd. 14, p. 120).
90. C. GAMNA : La linfogranulomatosi inguinale subacuta [Linfogranuloma venereo] (*Boll. d. Clin.*, 1923, Bd. 40, p. 321. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1924, Bd. 13, p. 198).
91. C. GAMNA : Sur l'étiologie de la lymphogranulomatose inguinale subaiguë (*Presse Méd.*, 1924, T. 32, p. 404. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1924, Bd. 14, p. 119).
92. C. GAMNA : Sull'etiologia del linfogranuloma inguinale. Nuove osservazioni cliniche e ricerche sperimentale (*Arch. di Patol. e Clin. Med.*, 1924, vol. 3, p. 305. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1925, vol. 15, p. 479).
93. GANS : Réunion dermatologique de Strasbourg, 8 mars 1931 (*La Presse Médicale*, n° 29, 1931, p. 529).
94. P. GASTINEL, J. REILLY : Adénopathie inguinale subaiguë à suppuration intra-ganglionnaire [Lymphogranulomatose inguinale] (*Bull. Méd.*, 1922, T. 36, p. 577).
95. J. GATE : Lymphogranulomatose inguinale subaiguë à foyers purulents intra-ganglionnaires d'origine génitale probable, peut-être vénérienne (*Thèse de Lyon*, 1913).
96. J. GATELLIER, A. WEISS : Pathogénie et traitement des rectites proliférantes et sténosantes (*XLIII^e Congrès Français de Chirurgie*, Paris, 1934).
97. J. A. GAY-PRIETO : Contribution al estudio de la linfogranulomatosis inguinal subaguda o ulcera adénogena de Nicolas-Favre (*Actas Dermosifil.*, déc. 1927, 10 jan. 1928, 19th and 20th years, n° 2, p. 122. — *Ref. aft Stannus* : A sixth venereal disease).
98. J. A. GAY-PRIETO : Zur Behandlung der Lymphogranulomatosis inguinalis mit spezifischem Antigen (*Derm. Woch. Schr.*, 1932, Bd. 29, p. 1056).

99. A. GEIGEL : *Geschichte, Pathologie u. Therapie der Syphilis*, 1867).
100. H. GEISLER : Zur Diagnose des Lymphogranuloma inguinale (*Klin. Woch. Schr.*, 1928, Bd. 7, p. 497).
101. Ch. C. GODDING : On non venereal bubo (*Brit. Med. Journ.*, 1896, 26 sept., p. 842, and 1897, 12 juin, p. 1475).
102. F. GOTTLIEB : Neutralisation du virus par le sérum des malades en voie de guérison. Méthode de contrôle de la réaction de Frei (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 111, p. 141).
103. A. W. GRACE et F. H. SUSKIND (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1934, T. 32, p. 71).
104. E. DE GREGORIO : Zur Studium der subakuten inguinalen Lymphogranulomatose. Ecos espan (*Derm.*, 1932, T. 8, 1933, T. 9. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1933, Bd. 46, p. 632).
105. R. GUNTHER : Beobachtungen über klimatische Bubonen bei Seeleuten (*Arch. f. Schiffs-u. Tropenhyg.*, 1925, Bd. 29, p. 546).
106. VON HAM, LICHTENSTEIN (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1935, T. 32, p. 949).
107. A. HANNS, A. WEISS : Ulcère vénérien adénogène (*Bull. Soc. Franc. Dermat. et Syph.*, 1922, T. 6, p. 77).
108. H. M. HANSCHER : Observations on Climatic bubo (*The Lancet*, 1926, vol. 211, p. 276. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1927, Bd. 22, p. 443).
109. W. H. HARRIS, H. W. WADE : The wide-spread distribution of diptheroids and their occurrence in various lesions of human tissues (*Journ. Exp. Med.*, 1915, vol. 21, p. 493).
110. H. HARTMANN : *Journ. des Praticiens*, 1926, n° 52.
111. HECHT : Réaction de déviation du complément dans la lymphogranulomatose inguinale (*Wiener Klin. Woch.*, 1935, n° 45, p. 1389).
112. S. HELLERSTROM : · Uber Lymphogranuloma inguinale und dessen Vorkommen in Stockholm (*Acta Societatis Medicorum Suecanae*, 1927).
113. S. HELLERSTROM : L'intradermo-réaction dans la lymphogranulomatose inguinale (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, T. 97, p. 1168. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1928, Bd. 26, p. 646).
114. S. HELLERSTROM : A case of lymphogranuloma « inguinale » in the axillary glands after an infection received on enucleating a hard bubo [Bubo Strumosa] (*Acta Dermato-Venereologica*, 1928, vol. 8, p. 394. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1928, vol. 27, p. 867).
115. S. HELLERSTROM : Uber Lymphogranuloma inguinale (*Dermat. Ges. Stockholm. Sitzg.*, v. 14, IX, 1927. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1928, vol. 26, p. 130).

116. S. HELLERSTRÖM : Lymphogranuloma inguinale. Durch infektion bei Enucleation eines strumösen Bubos Übertragung auf die Axilladrüsen (*Dermat. Ges. Stockholm, Sitzg.*, v. 9. XI, 1927. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1928, vol. 26, p. 775).
117. S. HELLERSTRÖM : Über Lymphogranuloma inguinale (*Dermat. Ges. Stockholm, Sitzg.*, v. 14. XII, 1927. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1928, vol. 26, p. 776).
118. S. HELLERSTRÖM : Contribution à l'étude de la lymphogranulomatoze inguinale [Maladie de Durand, Nicolas et Favre] (*Ann. des Maladies Vénériennes*, 1929, n° 12. — *Acta dermato-venereologica*, 1929, suppl. 1).
119. S. HELLERSTRÖM : Lymphogranuloma inguinale und strumöse Bubonen (*Klin. Woch. schr.*, 1930, Bd. 9, pp. 349, 351, et Bd. 10, 1931, p. 595).
120. S. HELLERSTRÖM, E. WASSÉN : Meningo-enzephalitische Veränderungen bei Affen nach intracerebraler Impfung mit Lymphogranuloma inguinale (*VII^e Congrès International de Dermatologie et de Syphiligraphie*, Kopenhagen, aug. 1930).
121. S. HELLERSTRÖM, E. WASSÉN : Etude du virus de la lymphogranulomatoze inguinale (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 106, p. 802).
122. S. HELLERSTRÖM, E. WASSÉN : Studien über die Affinität des Lymphogranuloma inguinale-Virus zu verschiedenen Gewebssystemen beim Affen (*Zschr. f. Imm. forsch.*, 1931, Bd. 73, p. 111).
123. S. HELLERSTRÖM, E. WASSÉN : Weitere Untersuchungen über die Natur des Lymphogranuloma inguinale-Virus (*Zschr. f. Imm. forsch.*, 1931, Bd. 73, p. 114).
124. S. HELLERSTRÖM : A propos de la présence d'un virus pathogène pour le singe dans certains bubons vénériens de l'homme (*Réunion de Dermatologie de Strasbourg*, 1931).
125. S. HELLERSTRÖM : Experimentelle Untersuchungen über Lymphogranuloma inguinale (*Derm. Zschr.*, 1931, Bd. 61, p. 395).
126. S. HELLERSTRÖM : A propos du traitement de la lymphogranulomatoze inguinale subaiguë (*Réunion Dermatologique de Strasbourg*, 1931).
127. S. HELLERSTRÖM : Neuere wichtiger Ergebnisse auf dem Gebiete der Lymphogranuloma inguinale-Forschung (*Zentr. bl. f. Haut-u. Geschkrankh.*, 1932, Bd. 40, p. 705).
128. S. HELLERSTRÖM, E. WASSÉN : Epidemiology and Etiology of lymphogranuloma inguinale (*Hommage à la mémoire du Prof. Jean Cantacuzene*, 1934, Masson et Cie, Paris).
129. S. HELLERSTRÖM : Fall av rektumstriktur med positiv intrakutanreaktion för lymphogranuloma inguinale (*Svenska Läkartidn.*, 1934, n° 17).
130. E. H. HERMANS : Elephantiasis ulcerosa genitalis et anorectalis (*Nederl. Tijdschr. Geneesk.*, 1930, Jan. 18, t. 74, p. 259).

131. H. HOFFMANN : Lymphogranulomatosis venerea und klimatischer Bubo (*Rev. Med. de Hamburgo*, 1922. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. krankh.*, 1923, p. 202).
132. R. HOPPLI : Zur pathologischen Anatomie der klimatischen Bubonen (*Beih. z. Arch. f. Schiffs.-u. Tropen-Hyg.*, 1929, Bd. 33, p. 219).
133. R. HOPPLI : Histopathologie der klimatischen Bubonen (*Derm. Woch. schr.*, 1930, 90, p. 305).
134. G. HORNUS, Mlle M. NEGRU : Les lésions de la microglie dans la méningo-encéphalite lymphogranulomateuse expérimentale du singe (*C. R. Soc. de Biol.*, 1933, t. 113, p. 1337).
135. J. HUNTER : *A treatise on the venereal disease*, 1786, p. 265.
136. O. JERSILD : Contribution à l'étude de la pathogénie du soissant syphilome ano-rectal de Fournier (*Annales Dermatol.*, 1920, p. 62 ; 1921, p. 433).
137. O. JERSILD : Intradermal reaction in ulcus molle and lymphogranuloma inguinale (*Syphiloma Ano-rectal. Hosp. tid. (dän)*, 1930, t. 73, p. 217).
138. O. JERSILD : Intradermic reactions in ulcus molle and lymphogranuloma inguinale (*Ann. Dermat. et Syph.*, 1930, p. 577).
139. O. JERSILD : Verth. 8. internat. Kongr. Dermatologie u. Syphiligraphie, Kôpenhamn, 1930 (*Zentr. bl. f. Hautkrankh.*, 37, p. 733).
140. O. JERSILD : Four cases of syphiloma ano-rectal and esthionène with positive Frei skin test (*Bull. Franç. Dermat. et Syph.*, 1931, p. 537).
141. C. JONESCO-MIHAIESTI, A. TUPA, B. WISNER (*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 99, 1928, p. 12).
142. C. JONESCO-MIHAIESTI, A. TUPA, B. WISNER, G. BADENSKI : Syndrome aigu pseudo-tabétique à la suite de l'inoculation expérimentale de lymphogranulomatosé inguinale [Nicolas-Favre] (*C. R. de l'Acad. Sc.*, 1932, t. 195, p. 562).
143. C. JONESCO-MIHAIESTI, A. TUPA, B. WISNER, G. BADENSKI : Syndrome anatomo-clinique tabétique à la suite de l'inoculation intrapéritonéale de virus lymphogranulomateux [Maladie de Nicolas-Favre] (*C. R. de l'Acad. Sc.*, 1933, t. 196, p. 1551).
144. C. JONESCO-MIHAIESTI : Sur les localisations nerveuses du virus lymphogranulomateux inoculé par voie péritonéale chez le singe (*Bull. de l'Acad. Méd.*, 1933, t. 109, p. 652).
145. C. JONESCO-MIHAIESTI, A. TUPA, B. WISNER, I. MESROBEANU, G. BADENSKI : Sur la lymphogranulomatosé expérimentale du singe [Virus de Nicolas-Favre] (*Bull. de l'Acad. Méd.*, 1933, t. 110, p. 88).
146. C. JONESCO-MIHAIESTI, B. WISNER, I. MESROBEANU : Recherches expérimentales sur la lymphogranulomatosé inguinale [Maladie de Nicolas-Favre] en Roumanie (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 113, p. 481).

147. F. KALZ : Rekonvaleszentenserum bei Lymphogranuloma inguinale (*Derm. Woch. schr.*, 1932, Bd. 95, p. 1839).
148. M. KITCHEVATZ : Une réaction allergique dans la maladie de Nicolas-Favre (*Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, 1927, t. 34, p. 874).
149. M. KITCHEVATZ, KITCHEVATZ-PETROVITCH : Contribution à l'étiologie de la maladie de Nicolas-Favre. Etude bactériologique et réaction de fixation du complément (*Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, 1927, t. 34, p. 879).
150. M. KITCHEVATZ, KITCHEVATZ-PETROVITCH : Recherches bactériologiques et sérologiques dans la poradénite (*Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, 1928, t. 35, p. 51).
151. M. KITCHEVATZ : La spécificité des réactions allergiques dans la maladie de Nicolas-Favre (*Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, 1928, t. 35, p. 53).
152. M. KITCHEVATZ, KITCHEVATZ-PETROVITCH : Nouveaux résultats de la réaction de fixation dans la maladie de Nicolas-Favre (*Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, 1928, t. 35, p. 459).
153. H. G. KLOTZ : Über die Entwicklung der sogenannten strumösen Bubonen und die Indication für die frühzeitige Extirpation derselben (*Berl. Klin. Woch. schr.*, 1890, Bd. 27, pp. 132, 153, 175).
154. F. KOCH : (*Zentr. bl. Bakter.*, 1932, t. 104, p. 229).
155. F. KOCH : Experimentelle Untersuchungen über das Lymphogranuloma inguinale (*Derm. Zschr.* Jan. 1933, Bd. 64, Heft 4, p. 207).
156. A. KRISTJANSEN : Om Lymphogranulomatosis Inguinalis Subcuta (*Hosp. tid.*, 1925, Bd. 68, pp. 974, 985).
157. A. KRISTJANSEN : Un cas de poradéno-lymphite (*Ann. Dermat. et Syph.*, 1926, t. 7, p. 227).
158. LACASSAGNE, LEBEUF : Diagnostic de la maladie de Nicolas et Favre (*Journal Médical Français*, 1935, t. 24, p. 425).
159. L. LAEDERICH, C. LEVADITI, H. MAMOU, H. BEAUCHESNE : Rétrécissement du rectum (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 1932, t. 56, p. 1072).
160. Marie LAPORTE DU BOUCHET : Contribution à l'étude du traitement des bubons inguinaux suppurés par l'électro-coagulation (*Thèse Paris*, 1931).
161. Mlle LAURENS : La maladie de Nicolas-Favre (*Thèse Paris*, 1935).
162. F. LEJARS : Le bubon strumeux de l'aîne (*Presse Méd.*, 1894).
163. F. LEJARS : Adénite subaiguë et chronique simple (*Traité de Chir. de Duplay et Reclus*, t. 1).
164. P. LÉPINE (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 99, 1928, p. 388).
165. P. LÉPINE : Nouvel appareil pour la cataphorèse des liquides virulents (*C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. 105, p. 282).
167. LESEUR-FLORENT : Les adénites d'apparence palustre (*Arch. Méd. Nav. et Colon.*, 1896, juillet, t. 66, p. 64).

168. M. LETULLE, L. NATTAN-LARRIER : Etude histologique du bubon climatérique (*Bull. de la Soc. de Path. exotique*, 1910, t. 3, n° 10, p. 755).
169. C. LEVADITI : *Les Ectodermoses neurotropes*. Masson, 1922.
170. C. LEVADITI, S. NICOLAU : Ectodermoses neurotropes. Etudes sur la vaccine (*Ann. Inst. Pasteur*, 1923, t. 37, p. 1).
171. C. LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, R. SCHOEN (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1928, t. 98, p. 911).
172. C. LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, P. LÉPINE, R. SCHOEN (*Ann. de l'Inst. Past.*, t. 43, 1929, p. 673).
173. C. LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, P. LÉPINE, R. SCHOEN (*Ann. de l'Inst. Past.*, t. 73, 1929, p. 1063).
174. C. LEVADITI, P. LÉPINE, R. SCHOEN (*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 100, 1929, p. 1116).
175. C. LEVADITI, P. LÉPINE (*Acta Médica Scandinavica*, 1929, t. 71, p. 192).
176. C. LEVADITI, P. RAVAUT, P. LÉPINE, R. SCHOEN : Recherches expérimentales sur l'étiologie et la pathogénie de la maladie de Nicolas-Favre (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, séance du 17 nov. 1931, t. 106, n° 36).
177. C. LEVADITI, SCHMUTZ, WILLEMIN (*Ann. de l'Inst. Past.*, t. 46, 1931, p. 80).
178. C. LEVADITI, M. PINARD, P. ROBERT (*Bull. de la Soc. de Derm. et Syph.*, t. 38, 1931, p. 455).
179. C. LEVADITI, P. RAVAUT, P. LÉPINE, R. SCHOEN : Sur la présence d'un virus pathogène pour le singe dans certains bubons vénériens de l'homme (*C. R. de l'Acad. Sc.*, 1931, t. 192, p. 310).
180. C. LEVADITI, P. RAVAUT, P. LÉPINE, R. SCHOEN : L'affinité d'un virus isolé de la lymphogranulomatose inguinale [Maladie de Nicolas et Favre] pour le système lymphatique du singe (*C. R. de l'Acad. Sc.*, 1931, t. 192, p. 1600).
181. C. LEVADITI, P. RAVAUT, P. LÉPINE, R. SCHOEN : Sur les propriétés d'un virus pathogène pour le singe, présent dans certains bubons vénériens de l'homme (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 106, p. 729).
182. C. LEVADITI, P. RAVAUT, P. LÉPINE, R. SCHOEN : Présence du virus de la lymphogranulomatose inguinale [Maladie de Nicolas et Favre] dans les organes des singes inoculés par voie intra-cérébrale (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 107, p. 959).
183. C. LEVADITI, A. MARIE, P. LÉPINE : Conservation de la virulence du virus lymphogranulomateux (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 107, p. 1496).
184. C. LEVADITI, P. RAVAUT, P. LÉPINE, R. SCHOEN : Etude expérimentale du virus de la lymphogranulomatose inguinale (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 107, p. 1525).

185. C. LEVADITI, P. RAVAUT, P. LÉPINE, R. CACHERA : Propriétés virulicides du sérum des sujets atteints de la maladie de Nicolas et Favre (*Bull. de l'Académie de Méd.*, 1932, t. 107, p. 110).
186. C. LEVADITI et HÖRNUS (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, t. 107, 1932, p. 580).
187. C. LEVADITI, P. RAVAUT, P. LÉPINE, R. SCHOEN : Etude étiologique et pathogénique de la maladie de Nicolas et Favre [Lymphogranulomatosose inguinale subaiguë, ulcère vénérien adénogène, poradénolymphite] (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1932, t. 48, p. 27).
188. C. LEVADITI, P. RAVAUT, R. SCHOEN : Réceptivité de la souris à l'égard du virus de la maladie de Nicolas et Favre (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 109, p. 285).
189. C. LEVADITI, P. RAVAUT, R. SCHOEN : Présence du virus de la maladie de Nicolas et Favre dans les ganglions lymphatiques des singes réceptifs (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 109, p. 1099).
190. C. LEVADITI, P. RAVAUT, R. SCHOEN : Nouvelles données sur la maladie de Nicolas et Favre expérimentale du singe et de la souris blanche (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 109, p. 1176).
191. C. LEVADITI, P. RAVAUT, R. SCHOEN : Propriétés virulicides du sérum des sujets atteints de lymphogranulomatosose inguinale (Maladie de Nicolas et Favre). Utilisation de la souris comme animal-test (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 109, p. 1267).
192. C. LEVADITI, P. RAVAUT, R. SCHOEN, A. VAISMAN : Réceptivité du chat à l'égard du virus lymphogranulomateux de la maladie de Nicolas et Favre (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 110, p. 1218).
193. C. LEVADITI, P. RAVAUT, A. VAISMAN, R. SCHOEN : Réceptivité du chat à l'égard du virus lymphogranulomateux. Neuro-infection autostérilisable (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 112, p. 48).
194. C. LEVADITI, P. RAVAUT, R. SCHOEN, Jean LEVADITI : Le phénomène des « neuro-infections mortelles autostérilisables » chez les singes inoculés avec le virus de la maladie de Nicolas et Favre (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 112, p. 359).
195. C. LEVADITI, P. RAVAUT, Jean LEVADITI : Essais d'adaptation du virus lymphogranulomateux (Maladie de Nicolas et Favre) au testicule et au névraxe du lapin (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 112, p. 1672).
196. C. LEVADITI, P. RAVAUT, Jean LEVADITI : Essais d'adaptation du virus lymphogranulomateux (Maladie de Nicolas et Favre) au testicule et au névraxe du cobaye (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 113, p. 293).
197. C. LEVADITI, P. RAVAUT, R. SCHOEN, Jean LEVADITI : Entretien du virus lymphogranulomateux (Maladie de Nicolas et Favre) par des passages névraxiques chez la souris (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 114, p. 499).

198. C. LEVADITI : A propos de la communication « Sur les localisations nerveuses du virus lymphogranulomateux inoculé par voie péritonéale chez le singe » de MM. Jonesco-Mihailesti, Tupa, Badenski et Wisner (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1933, t. 109, p. 684).
199. C. LEVADITI, G. HORNUS, R. SCHOEN (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1933, t. 110, p. 394).
200. C. LEVADITI, P. MOLLARET : L'intradermo-réaction de Frei chez les tabétiques (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. 115, p. 107).
201. C. LEVADITI, Jean LEVADITI : Certaines formes de tabes sont-elles dues au virus de la maladie de Nicolas et Favre [Lymphogranulomatose inguinale] ? (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1934, t. 111, p. 796).
202. C. LEVADITI, P. MOLLARET, L. REINIE : Identité étiologique entre la maladie de Nicolas et Favre et certaines ano-rectites ou recto-côlites végétantes. Etude expérimentale (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1935, t. 113, n° 14, p. 439).
203. C. LEVADITI, Mlle VOET : Nouvelle classification des ectodermoses neurotropes (*C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1935, t. 201, p. 743).
204. C. LEVADITI, P. DUREL, L. REINIE : La valeur diagnostique des antigènes de Frei d'origine simienne (*Bull. de la Soc. Franç. de Dermat. et Syph.*, n° 8, novembre 1935).
205. Jean LEVADITI, L. REINIE : Inoculation dans la rate du singe du virus de la lymphogranulomatose [Maladie de Nicolas et Favre] (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 114, p. 887).
206. Jean LEVADITI, L. REINIE : Inoculation du virus lymphogranulomateux par voie intra-splénique et intra-intestinale chez le singe (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. 115, p. 956).
207. Jean LEVADITI, L. REINIE : Inoculation du virus lymphogranulomateux (Maladie de Nicolas et Favre) à la souris (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. 115, p. 1191).
208. Jean LEVADITI, L. REINIE : Modes d'inoculation du virus lymphogranulomateux aux simiens réceptifs (*C. R. Soc. de Biol.*, 1934, t. 117, p. 849).
209. Jean LEVADITI, L. REINIE : Modes de dispersion du virus lymphogranulomateux dans le système réticulo-endothélial des simiens réceptifs (*C. R. Soc. de Biol.*, 1935, t. 118, p. 123).
210. Jean LEVADITI : Contribution à l'étude de la lymphogranulomatose expérimentale de la souris (*C. R. Soc. de Biol.*, 1935, t. 118, p. 125).
211. LEVY-FRANCKEL, TEMERSON (*Bull. de la Soc. de Dermat.*, 1932, n° 9, p. 1926).
212. L'HARDY (*Thèse de Paris*, 1894, n° 135).
213. H. LOHE, K. BLUMMERS : Weitere Mitteilungen über die Lymphogranuloma inguinale (*Med. Klin.*, 1931, Bd. 27, p. 614).
214. H. LOHE, H. ROSENFELD : Zur Therapie des Lymphogranuloma inguinale (*Med. Klin.*, 1932, p. 895).

215. H. LOHE, H. ROSENFELD : Neue Ergebnisse über die Spätformen des L. i. [Esthionième] (*Med. Klin.*, 1932, p. 1486).
216. H. LOHE, H. ROSENFELD : Experimentelle Untersuchungen über L. i. (*Derm. Zschr.*, 1933, n° 66).
217. H. LOHE, H. ROSENFELD, SCHLOSSBERGER, KRUMIECH (*Medizinische Klinik.*, 1933, t. 29, p. 577).
218. H. LOHE, H. SCHLOSSBERGER : Neuere Klinisch-experimentelle Ergebnisse zur Frage des Lymphogranuloma inguinale (*Dermato-Zeitschrift*, 1935, t. 72, p. 70).
219. MAITLAND, LAING, LYTH (*Journ. of exper. Pathol.*, 1932, t. 13, p. 90).
220. P. MANSON (*Tropical Diseases*, 1919, Climatic Bubo).
221. G. MARION, Ch. GANDY : L'adénite subaiguë de l'aîne à foyers purulents intraganglionnaires, prétendue « simple » [Cases with histological findings] (*Arch. Gén. Méd.*, 1901, t. 187, p. 129).
222. L. MARTIN (*Aerzliche Erfahrungen über die Malaria der Tropenländer*, Berlin, 1889, p. 36).
223. K. MEYER, H. ROSENFELD, H. E. ANDERS : Erfolgreiche Übertragung des Lymphogranuloma inguinale auf Meerschweinchen (*Klin. Woch. Schr.*, 1931, t. 10, p. 1653).
224. K. MEYER, H. E. ANDERS : Versuche zur Züchtung des Lymphogranuloma inguinale-Virus (*Klin. Woch. Schr.*, 1932, pp. 318, 321).
225. A. MIDANA, L. VERCELLINO : Les altérations du système nerveux central de l'homme dans la poradénite inguinale (*Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, 1934, t. 41, pp. 161, 165).
226. MILLIAN : In discussion, believed cases of so-called lymphogranuloma inguinale were attenuated chancroid infections (*Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, 1930, t. 37, p. 703).
227. Y. MIYAGAWA, T. MITAMURA, H. YAOI, N. ISHII, H. NAKAJIMA, J. OKANISHI, S. WATANABE, K. SATO (*Japanese Journ. of Exp. Med.*, 1935, t. 13, n° 1, 20 février).
228. Y. MIYAGAWA, T. MITAMURA, H. YAOI, N. ISHII, J. OKANISHI (*Japanese Journ. of Exp. Med.*, 1935, vol. 13, n° 3, 20 juin).
229. P. MOCQUOT, C. LEVADITI, L. REINIE : Recto-côlite primitive due au virus de la maladie de Nicolas-Favre [Virus lymphogranulomateux] (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1935, t. 113, n° 9, p. 320).
230. G. MONTEMARTINI : La linfadenite inguinale subacuta (*Policlinico sez. prat.*, 1924, 31, p. 721. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1925, Bd. 15, p. 114).
231. G. MONTEMARTINI : Ricerche sierologiche sul corynebatterio isolate in ohre casi di linfadenite inguinale subacuta (*Boll. Dell. instit. Siero-terap. Milanese*, 1924, vol. 3, p. 371. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1925, Bd. 16, p. 279).

232. O. MULLER, K. JUSTI : Beitrag zur Kenntnis der klimatischen Bubonen (*Arch. f. Schiffs-u. Tropenhyg.*, 1914, Bd. 18, Beiheft 8, p. 855).
233. A. MUSGER : Zur Aetiologie der Nicolas-Durand-Favre'schen Krankheit der sog. Lymphogranulomatosis inguinalis. E. Ziegler (*Beiträge zur pathologischen Anatomie u. zur allgemeinen Pathologie*, 1928, vol. 80, Part 2, p. 257).
234. O. NAGEL : Klimatischer Bubonen (*Münchener Med. Wochen.* 1898, t. 9, p. 260).
235. E. DE NEGRI, C. MIEREUNET : Zur Aetiologie des malignen Granuloma (*Zentr. bl. Bakt. Abt. I. Orig.*, 1913, Bd. 68, H. 3/4).
236. A. NÉLATON : De l'adénite inguinale subaiguë simple à foyers purulents intra-ganglionnaires (*Semaine Méd.*, 1890, nov. 5, p. 402).
237. J. NICOLAS, M. FAVRE, F. LEBEUF : Lymphogranulomatose inguinale. Intradermo-réactions et intradermo-inoculation du produit de raclage du gland (*Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, 1931, Bd. 38, p. 105).
238. J. NICOLAS, M. FAVRE, F. LEBEUF (*Journ. Méd. de Lyon*, 1931, n° 273, p. 205).
239. J. NICOLAS, M. FAVRE : Poradénite inguinale. Lymphogranulomatose des ganglions de l'aîne. Quatrième maladie vénérienne. Les localisations du virus poradénique. Etude anatomo-clinique. Etiologie. Historique (*Journ. Méd. Franç.*, 1935, t. 24, p. 405).
240. J. NICOLAS, M. FAVRE : Prophylaxie de la maladie de Nicolas-Favre (*Journ. Méd. Français*, 1935, t. 24, p. 416).
241. J. NICOLAS, M. FAVRE : Pronostic de la maladie de Nicolas-Favre (*Journ. Méd. Français*, 1935, t. 24, p. 431).
242. J. NICOLAS, M. FAVRE : Traitement de la maladie de Nicolas-Favre (*Journ. Méd. Français*, 1935, t. 24, p. 432).
243. J. NICOLAS, F. LEBEUF : Etude expérimentale de la maladie de Nicolas-Favre (*Journ. Méd. Français*, 1935, t. 24, p. 417).
244. C. T. NICOLAU : Recherches expérimentales sur la transmission du lymphogranulome inguinal bénin chez les animaux (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp., Bucarest*, 1932, Bd. 14, p. 51).
245. S. NICOLAU, GUIRAUD, KOPCIOWSKA (*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 101, 1929, p. 338).
246. S. NICOLAU, A. BANCUI : Contribution à l'étude de la lymphogranulomatose inguinale [Maladie de Nicolas-Favre] (*Ann. Dermat. et Syph.*, 1932, VII^e série, t. 3, p. 332).
247. OBERLING, GUÉRIN : « Les réticulo-endothélioses » (*Le Sang*, 5 mai 1934).
248. V. PARDO-CASTELLO : Lymphogranulomatosis inguinalis (*Arch. Dermat. u Syph.*, 1926, vol. 14, p. 35. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1927, vol. 21, p. 383).

249. L. PATERNI, P. MARONCELLI : Sur l'épreuve biologique de Gordon dans la maladie de Hodgkin et d'autres affections ganglionnaires *Il Policlinico* [Sez. Pratica], 1935, t. 42, n° 41, p. 1987).
250. M. PINARD, SAENZ, FIERHIER :
251. A. PHYLACTOS : Lymphogranulomatose des ganglions inguinaux. Ulcère vénérien adénogène. Ses rapports avec le bubon climatérique (*Thèse de Lyon*, 1922, p. 203).
252. A. PHYLACTOS : Névraïte expérimentale du lapin par inoculation intra-cérébrale du virus de la lymphogranulomatose des ganglions inguinaux [Maladie de Nicolas et Favre] (*C. R. Soc. de Biol.*, n° 27, 21 juillet 1934, n° 1449).
253. A. PHYLACTOS : Névraïte expérimentale du lapin par inoculation intra-cérébrale du virus de la lymphogranulomatose des ganglions inguinaux (*Presse Médicale*, 1935, n° 25, p. 493).
254. A. PLEHN : Die pseudogenitinen (Sog. « Klimatischen ») Bubonen (*Handb. der Tropenkrankh.*, 1914).
255. P. RAVAUT : Le traitement de l'affection dite « Lymphogranulomatose inguinale » par les injections d'émétine (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1921, p. 865).
256. P. RAVAUT, BOULIN, RABEAU : Sur une variété de poradénolymphite suppurée bénigne à forme septicémique (*Presse Méd.*, 1922, t. 42, p. 453).
257. P. RAVAUT, BOULIN, RABEAU : Etude sur la « poradénolymphite » (*Ann. Dermat. et Syph.*, 1924, t. 5, p. 463).
258. P. RAVAUT, J. VIBERT : Un cas de poradénolymphite. Recherches faites dans le but d'éliminer la chancrelle (*Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, 1927, t. 34, p. 210).
259. P. RAVAUT, RABEAU, DIDIER-HESSE (*Bull. de la Soc. de Dermat. et de Syph.*, 1930, t. 37, p. 1175).
260. P. RAVAUT, SÉNÈQUE, CACHERA (*Bull. Soc. Dermat. et Syph.*, 1931, t. 41, p. 1450).
261. P. RAVAUT, R. CACHERA : Bubon chancrelleux et maladie de Nicolas-Favre (*Ann. Dermat. et Syph.*, 1932, t. 3, p. 214).
262. P. RAVAUT, C. LEVADITI, A. LAMBLING, R. CACHERA : La présence du virus de la maladie de Nicolas-Favre dans les lésions d'un malade atteint d'ano-rectite ulcéro-végétante (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1932, t. 107, p. 110).
263. P. RAVAUT, C. LEVADITI, MAISLER : La valeur diagnostique et thérapeutique des injections intraveineuses du virus de la maladie de Nicolas-Favre d'origine simienne (*Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, 1932, t. 39, p. 1262).
264. P. RAVAUT : Etude biologique de la maladie de Nicolas-Favre (*Arch. Dermat. Syph. de la Clinique de Saint-Louis*, 1933, t. 5, fasc. II, p. 141).
266. A. REDER (*Pathologie und Therapie der venerischen Krankheiten*, n° 82, 1934, p. 1600).

266. A. REDER (*Pathologie und therapie der venerischen krankheiten*, Wien, 1868.)
267. P. RICORD (*Traité pratique des maladies vénériennes*, 1838, p. 149, et *Lettres sur la syphilis*, 1851).
268. M. ROBERT (*Nouveau traité des maladies vénériennes*, Paris, 1861, p. 430).
269. VAN ROOYEN : Les propriétés de l'agent encéphalotogène du tissu lymphadénomateux (*British. Med. Journ.*, n° 3820, 24 mars 1934).
270. E. C. ROSENOW (*Journ. Am. Med. Ass.*, 1914, vol. 63, p. 903).
271. C. ROST (*Archiv. für Schip. und Tropen. Hygien.*, Leipzig, 1912, t. 16, f. 20, p. 677 (*The Lancet*, 1912).
272. J. SCHAUMANN : Recherches sur le lupus pernio et ses relations avec les sarcoïdes cutanées et sous-cutanées (*Nord. Med. Ark.*, 1917, avd. 2, n° 17).
273. B. SCHEUBE : Über Klimatische Bubonen (*Archiv. für Medizin*, 1899, t. 64, p. 182).
274. SCHREUS : Zwei Fälle von klimatischen Bubonen [Lymphogranulomatosis inguinalis] (*Derm. Woch. schr.*, 1927, Bd. 85).
275. SEGARD : Contribution à la géographie médicale (*Arch. Med. Nav. et Colon.*, 1886, 46, p. 24).
276. L. SPILLMANN, DROUET, MICHAU : Les idées nouvelles sur les adénites inguinales. Le lymphogranulome ou ulcère vénérien adénogène (*Rev. Méd. de l'Est.*, 1922, t. 45. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. krankh.*, 1923, vol. 8).
277. H. S. STANNUS : The history of the recognition of a sixth venereal disease (*Proc. Roy. Soc. Med. Sect. of Tropical Diseases*, 6 oct. 1932).
278. H. S. STANNUS, M. FINDLAY : Lymphogranuloma (Poradenitis) inguinale (*The Lancet*, 1933, p. 358).
279. H. S. STANNUS : *A sixth venereal disease*. London, 1933.
280. P. STRADA, ANTENOR, TEY : Klinische und pathologisch-anatomische Betrachtungen über 2 Fälle von Poradenitis inguinales (*Rev. del circulo méd. de Cordoba*, 1925, 13. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. krankh.*, 1925, vol. 21, p. 905).
281. M. SULLIVAN, E. E. ECKER : Preliminary observations on the Frei test in Lymphogranuloma inguinale (*Proc. of the Soc. for Exp. Biol. and Med.*, 1935, t. 32, p. 1024).
282. J. TAMURA : Cultivation of the virus of lymphogranuloma inguinale and its use in therapeutic inoculation (*Journ. Am. Med. Ass.*, 1934, vol. 103, p. 408).
283. TANTON, PIGEON : Contribution à l'étude d'une variété particulière d'adénites inguinales (*Arch. générales de Méd.*, 1908, p. 76).
284. K. TERPLAN : Inguinal lymphogranuloma (*Arch. Path.*, 1933, vol. 16, p. 158).
285. THEILER (*Ann. Trop. Med.*, 1930, vol. 24, p. 249).

286. O. THOMSEN : Ein Vergleich zwischen den bei Lymphogranuloma inguinale und bei Dubois' Thymusabszess bei angeborener Syphilis wahrgenommenen histologischen Veränderungen (*Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1929, vol. 6, p. 379).
287. E. TOMASZEWSKI : Handbuch der Haut-u. Geschlechtskrankheiten von Finger, Jadassohn, Ehrmann und Gross, 1912.
288. C. E. TREIBLY : Climatic bubo. U. S. Nav. (*Med. Bull. Wash.*, 1916, vol. 10, p. 4).
289. A. TROUSSEAU : Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu (Adénie, 1894, t. 3).
290. VELPEAU : Article « Adénites » (*Dictionnaire Dechambre*, 1865).
290. ZUR VERT : Beobachtungen über klimatische Bubonen (*Arch. f. Schiffs-u. Trop. hyg.*, 1903, vol. 7).
292. F. VIRGILLO : Nota riproduzione sperimentale del linfogranuloma inguinale subacuta (*Ann. Med. Nav. et Colon.*, vol. 1, 1925. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1926, vol. 19).
293. J. VOET : Essai de culture *in vitro* du virus de la maladie de Nicolas-Favre (*C. R. Soc. de Biol.*, 1935, t. 118, p. 953).
294. W. WALLACE : *A treatise on the venereal disease and its varieties*, 1833.
295. WASSÈN : Réceptivité de la souris blanche à l'égard du virus lymphogranulomateux [Maladie de Nicolas - Favre] (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 114, p. 493).
296. E. WASSÈN : Transmission de la lymphogranulomatose inguinale [Maladie de Nicolas-Favre] au cobaye (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. 116, p. 121).
297. E. WASSÈN : Studies of lymphogranuloma inguinale from etiological and immunological point of view (*Acta Pathol. and Micro. Scandinavica, Sup.*, 23, 1935).
298. L. WERNIC : Über Poroadenolymphitis oder Lymphogranulomatosis inguinalis subacuta, Nicolas-Favre (*Przeglad. Dermat.*, 1926, 21. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. Geschl. Krankh.*, 1927, Bd. 24, p. 137).
299. WILMOTH, CLIFFORD, LEE : Subacute inguinal lymphogranulomatosis. Report of twenty-seven cases (*Southern Med. Journ.*, 1928, vol. 21, p. 108. — *Ref. Zentr. bl. f. Haut-u. geschl. Krankh.*, 1928, vol. 27, p. 99).
300. WOLLEY : Climatic buboes (*Arch. f. Schiffs-u. Trop. Hyg.*, 1907).

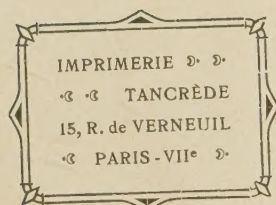
TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	I
CHAPITRE PREMIER. — <i>Historique de la maladie de Nicolas-Favre</i>	5
CHAPITRE II. — <i>Provenance des diverses souches de virus lymphogranulomateux</i>	17
1° Souches ganglionnaires	17
a) Souches isolées par inoculation intra-cérébrale au singe	18
b) Souches obtenues par inoculation à la souris, au cobaye, au lapin	31
2° Souches ano-rectales	32
3° Souche isolée d'un esthiomène vulvaire	51
4° Présence du virus dans le chancre d'inoculation	52
5° Existence du virus sur une muqueuse vaginale saine en apparence	53
Conclusions	55
CHAPITRE III. — <i>Maladie expérimentale du singe consécutive à l'inoculation intra-névraque</i>	57
1° Espèces simiennes réceptives	57
2° Symptomatologie de la maladie expérimentale	60
3° Bactériologie	66
4° Immunologie	67
5° Histologie pathologique	70
6° Répartition du virus dans l'organisme du singe	91
7° Modes de dispersion du virus dans le système réticulo-endothélial	94
Conclusions	97

CHAPITRE IV. — <i>Maladie expérimentale des simiens consécutives aux inoculations extra-névraxiques</i>	99
1° Voie intra-préputiale.....	99
2° Voie intra-ganglionnaire.....	106
3° Inoculation par scarifications cutanées.....	110
4° Inoculation intra-péritonéale.....	111
5° Inoculation intra-splénique.....	124
6° Inoculation intra-intestinale.....	127
7° Infection périanale et intra-ganglionnaire.....	128
8° Infection de la moelle osseuse.....	129
9° Infection articulaire.....	130
10° Infection intra-urétrale.....	130
11° Infection intra-nasale.....	131
12° Voie intra-veineuse.....	131
13° Voie intra-nerveuse.....	132
14° Voie oculaire.....	132
Conclusions.....	133

CHAPITRE V. — <i>Réceptivité des différentes espèces animales</i>	135
SOURIS.....	135
1° Réceptivité et maladie expérimentale.....	136
2° Durée de la conservation du virus dans l'encéphale.....	139
3° Altérations histologiques.....	139
4° Passages de souris à souris.....	143
5° Généralisation du virus chez la souris.....	146
6° Infection extra-cérébrale de la souris.....	149
7° Utilisation de la souris comme animal-test pour étudier le pouvoir neutralisant des sérums.....	152
Conclusions.....	154
COBAYE.....	155
1° Inoculation sous-cutanée.....	155
2° Passages de cobaye à cobaye.....	156
3° Lésions histologiques.....	157

4° Inoculation intra-cutanée.....	158	
5° Inoculations intra-cérébrale et intra-péritonéale..	159	
6° Inoculations intra-ganglionnaire et intra-testicu- laire	159	
Conclusions	161	
LAPIN.		
Réceptivité du lapin. Inoculations intra-cérébrale, intra-pulmonaire, etc.....	164	
CHAT.		
Inoculation intra-cérébrale.....	170	
CHIEN, RAT, ECUREUIL, etc.....	174	
Conclusions	175	
CHAPITRE VI. — <i>Expérimentation sur l'homme et le chimpanzé. Caractères identiques des différentes souches isolées</i>		177
1° Maladie de Nicolas-Favre ganglionnaire.....	177	
2° Ano-rectites végétantes.....	180	
Conclusions	193	
CONCLUSIONS GENERALES.....		203
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.....		207
TABLE DES MATIÈRES.....		225



3199-6-1936

